

Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera

Rivista della SIPO (Società Italiana Pediatria Ospedaliera)

Volume 2 - n. 3 - Settembre 2009

VOCI DELLA PEDIATRIA ITALIANA

Sip, Società scientifiche affiliate Sip, ONSP, Operatori Sanitari

COLLABORAZIONE OSPEDALE / TERRITORIO

COLLABORAZIONI CON LE SOCIETÀ SCIENTIFICHE Di Riferimento

AREA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO NAZIONALE AREA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE

NOTIZIARIO REGIONALE

OSPEDALITA'

ATTIVITÀ SIPO I Progetti di Educazione alla Salute

FUTURO PROSSIMO / FUTURO REMOTO Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici

Notizie Flash

INCONTRI PEDIATRICI NORMANNI

AVERSA 11-12 DICEMBRE 2009

XIII Congresso Nazionale per Medici ed Infermieri
XX Convegno Nazionale del Gruppo di Studio di
Nefrologia della SIN

CASTELLO ARAGONESE

Piazza Trieste e Trento, Aversa
www.incontripediatricinormanni.it

Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera

Volume 2 - n. 3 - Settembre 2009

DIREZIONE E REDAZIONE

Direttore Generale

Salvatore Vendemmia

Direttori

Gennaro Vetrano

Alberto Podestà

Caporedattori

Maria Vendemmia

Luciano Pinto

Raffaella Mormile

Carlo Cioffi

ASSISTENTE DI REDAZIONE

Elena Bernabei

SEGRETERIA DI REDAZIONE

EDITEAM s.a.s.

Gruppo Editoriale

Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)

Tel. 051.904181/903368

Fax 051.903368

staff@editeam.it

EDITORIAL BOARD NAZIONALE

Rino Agostiniani, Generoso Andria, Gaetano Ausanio, Italo Bernardo, Giuseppe Buonocore, Mario Calvani, Luigi Cantelli, Fiorina Casale, Giovanni Cavagni, Luigi Cataldi, Gerardo Chirichiello, Giuseppe Claps, Elio Coletta, Giuseppe Colucci, Antonio Correra, Giovanni Corsello, Alfonso D'Apuzzo, Raffaele Domenici, Salvatore Di Maio, Pasquale Di Pietro, Claudio Fabris, Luigi Falco, Vassilios Fanos, Italo Farnetani, Gianluigi Gargantini, Paolo Giliberti, Arturo Giustardi, Paolo Indolfi, Raffaele Iorio, Marcello Lanari, Franco Locatelli, Riccardo Longhi, Carmelo Mamì, Luigi Memo, Fabio Mosca, Domenico Minasi, Carla Navone, Bruno Nobili, Felice Nunziata, Filippo Oliveri, Roberto Paludetto, Francesco Paravati, Giuseppe Parisi, Goffredo Parisi, Ippolito Pierucci, Luciano Pinto, Vincenzo Riccardi, Giorgio Rondini, Marco Somaschini, Mauro Stronati, Luciano Tatò, Gianfranco Temporin, Roberto Trunfio, G. Alberto Ugazio, Massimo Ummarino, Pietro Vajro, Alberto Villani, Antonio Vitale

EDITORIAL BOARD INTERNAZIONALE

Joseph Addad (Beirut, Libano), Jack Aranda (New York, USA), Eduardo Bancalari (Miami, USA), Uzi Bodman (Fort Lauderdale, USA), Salwa Chafai (Casablanca, Marocco), Robert Chevalier (Charlotte Ville - Virginia, USA), Giorgina Mieli Vergani (Londra, UK), Giovanni Piedimonte (Virginia, USA), Gamal Samy Aly (Cairo, Egitto), Umberto Simeoni (Marsiglia, Francia), Diego Vergani (Londra, UK), Murat Yurdakok (Ankara, Turchia)

SIPO

Società Italiana di Pediatria Ospedaliera

CONSIGLIO DIRETTIVO TRIENNIO 2008-2011

Presidente

Salvatore Vendemmia
Aversa

Past-President

Riccardo Longhi
Como

Vice Presidente

Maurizio Ivaldi
Genova

Tesoriere

Giuseppe Colucci
Ostuni

Segretario

Gennaro Vetrano
Benevento

Revisori dei Conti

Alfio Cristaldi
Roma

Carlo Cioffi
Aversa

Giuseppe Claps
Roma

Consiglieri

Paolo Manzoni
Torino

Alberto Podestà
Milano

Gabriella Di Cicco
Roma

Goffredo Parisi
Vasto

Vincenzo Riccardi
Napoli

Elio Coletta
Messina

Roberto Antonucci
Cagliari

Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera

Informazioni Generali

Per la richiesta di pubblicazione di articoli inviare corrispondenza elettronica a:
Prof. Salvatore Vendemmia c/o Segreteria di Redazione EDITEAM: staff@editeam.it

Informazioni

Per tutte le informazioni inerenti all'iscrizione alla SIPO rivolgersi a:
Biomedica srl - Tel. 02.45498282 - Fax 02.45498199 - segreteria@sip.it

Abbonamenti

La Rivista ha cadenza quadrimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti:
Italia Euro 30,00; Estero Euro 50,00.

Tiratura e Distribuzione

Questo numero viene stampato e diffuso in nr. 12.000 copie.

Copyright © 2009



Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, tradotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

Autorizzazione Tribunale Bologna n° 7836 del 10/03/2008

Finito di stampare nel mese di Settembre 2009.

INDICE

Area di aggiornamento scientifico Nazionale

- Varicella: epidemiologia, complicanze e strategie di prevenzione** pag. **1**
*Giulia Giusti, Emanuela Laudani, Clementina Canessa, Giuseppe Indolfi,
Cristina Massai, Massimo Resti, Federica Ghiori, Chiara Azzari*

Area di aggiornamento scientifico Nazionale

- Le alterazioni del metabolismo glucidico in corso di fibrosi cistica** “ **7**
*Francesca Trevisan, Giovanni Taccetti, Vanessa Boni, Maria Luisa Guidotti,
Lorenzo Lenzi, Cesare Braggion, Anna Silvia Neri*

Area di aggiornamento scientifico Internazionale

- Eziopatogenesi dell'epatite autoimmune** “ **13**
Maria Serena Longhi, Giorgina Mieli-Vergani, Diego Vergani

Area Ospedalità

- Edema emorragico acuto del lattante: descrizione di un caso clinico** “ **23**
*Antonio Augusto Niccoli, Maria Serena Castellani, Eleonora Gerardini,
Paola Fioretti, Giuseppe Castellucci*

- Futuro Prossimo / Futuro Remoto Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici** “ **25**

Rapporto e collaborazione Ospedale / Territorio

- Indagine epidemiologica sui ricoveri nella Regione Marche per infezione delle basse vie respiratorie da VRS e fattori di rischio associati** “ **27**
Roberta Piccinini, Maura Mastrocola, Paolo Francesco Perri, Antonio Carlucci

Collaborazioni con le Società scientifiche di Riferimento

- Il botulismo infantile: una diagnosi complessa** “ **31**
*Emilio Franzoni, Grazia Gabriella Salerno, Morena Monti, Caterina Garone, Daniela Brunetto,
Viola Valenti, Valentina Marchiani, Ilaria Cecconi, Luisa Iero, Filomena Moscano*

Le pagine di Luciano

- Applichiamo le regole dell'igiene delle mani dell'OMS nella pediatria ospedaliera** “ **36**
Luciano Pinto



Organizzato dalla Società Italiana di Pediatria Ospedaliera e dal Gruppo Normanno di Nefrologia Neonatale e Pediatrica

Aversa - Castello Aragonese
Piazza Trieste e Trento
Accademia Nazionale di Formazione
di Polizia Penitenziaria
11-12 dicembre 2009

INCONTRI PEDIATRICI NORMANNI **AVERSA 11-12 DICEMBRE 2009**

**XIII CONGRESSO NAZIONALE
PER MEDICI ED INFERMIERI**
Problematiche in Pediatria e Neonatologia:
I bambini, protagonisti del futuro

**XX CONVEGNO NAZIONALE
DEL GRUPPO DI STUDIO
DI NEFROLOGIA DELLA SIN**



Presidenti Onorari

Giuseppe Claps, Antonino Leocata,
Giuseppe Maurino

Presidenti del Congresso

Luigi Cantelli, Salvatore Vendemmia

Vicepresidenti

Luigi Cataldi, Gennaro Gallo, Vissillos Fanos

Comitato Scientifico

Giuseppe Attardo, Luciano Cavallo,
Antonio Carlucci, Angelo Elio Coletta Spinella,
Raffaele Domenici, Italo Farnetani,
Mario Ferrara, Lucio Giordano, Carmelo Mami,
Mariano Marziona, Silvio Maringhini,
Antonio Morre, Alberto Padestà, Marco Somaschini,
Maria Vendemmia, Nicola Vendemmia

Comitato Organizzativo

Elena Bernabei, Maria Pia Capasso, Carlo Giuffrè,
Alfonso D'Apuzzo, Gabriella Di Cicca, Valerio Flacco,
Giovanni Lama, Vincenzo Stornaiuolo, Guido Verde,
Gennaro Vetrano

EVENTO IN CORSO DI ACCREDITAMENTO

**Per info e iscrizioni
visita il sito**

www.incontripediatricinormanni.it

Affrettati le iscrizioni si chiuderanno il 25/11/2009

CONGRESSO

venerdì 11 dicembre 2009

15.30 Cerimonia di inaugurazione e saluto delle Autorità

15.50 Introduzione al congresso
Luigi Cantelli, Salvatore Vendemmia

PRIMA SESSIONE

Presidenti

Generoso Andria, Luciano Tatò

Moderatori

Alfonso D'Apuzza, Franco Paravati, Massimo Ummano

16.00 Vaccini, memoria immunitaria e sottopopolazioni B.

Alberto G. Ugazio

16.15 Deficit di IgA e infezioni recidivanti

Claudio Pignata

16.30 Allergia alimentare: diagnosi molecolare

Marzia Duse

16.45 Sindrome metabolica

Luciano Cavallo

MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE: ASPETTI CLINICI E APPROCCI TERAPEUTICI

17.00 La malattia di Gaucher: il ruolo del pediatra nella diagnosi e gli obiettivi terapeutici
Michela Sibillo

17.15 La diagnosi della malattia di Pompe e relativo trattamento con presentazione di un caso clinico

Domenico Sperli

17.30 Diagnosi e risultati della terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Fabry
Marco Spada

17.45 Le mucopolisaccaridosi e il relativo trattamento

Elisabetta Salvatici

18.00 Discussione

Gennaro Golia, Antonio Vitale

Open Bar

19.00 Assegnazione dei premi di studio a cura di:

Luigi Cantelli, Salvatore Vendemmia

XIII PREMIO GRUPPO NORMANNO DI NEFROLOGIA NEONATALE E PEDIATRICA: CITTÀ DI AVERSA - OSPEDALE "REAL CASA SANTA DELL'ANNUNZIATA - S. GIUSEPPE MOSCATI"

VIII PREMIO "FLORA SCIAUDONE"

V PREMIO "LUIGI CERRETO" - ORDINE DEI MEDICI DELLA PROVINCIA DI CASERTA

II PREMIO "STEFANO GOLISANO"

I PREMIO "PAOLO LAURENZA"

VII PREMIO PROVINCIA DI CASERTA

20.00 Concerto di Beneficenza organizzato dalle Fondazioni ANABO e G.N.N.N.P. ONLUS Basilica di S. Maria a Piazza - Piazza Trieste e Trento, Aversa

21.30 Cena sociale

Castello Aragonese (solo su invito)

PRIMA SESSIONE COMUNICAZIONI

18.00

Moderatori

Antonio Carlucci, Vincenzo Comune, Ettore Cataldi, Roberto Trunfo

PRIMA SESSIONE POSTER

18.00

Moderatori

Giuseppe Casale, Mario Ferrara, Vincenzo Riccardi, Giuseppe Tumminelli

sabato 12 dicembre 2009

SECONDA SESSIONE

Presidenti

Luigi Cataldi, Antonio Corrao

Moderatori

Gerardo Chirichiella, Gennaro Vetrano, Renato Vitello

08.30 Il trasporto neonatale d'emergenza: stato dell'arte

Roberto Paludetto

08.45 Problemi di alimentazione nel neonato di peso molto basso

Paolo Gilberti

09.00 Infezioni nosocomiali in T.I.N.

Mauro Stronati

09.15 La depressione materna post partum in TIN

Vassilios Fanos

09.30 Novità nella ventilazione non invasiva

Franco Messina

09.45 Infezioni delle vie urinarie nel neonato e nel lattante: diagnosi e terapia

Carmine Pecoraro

10.00 Discussione

Italo Bernardò, Luigi Orfeo, Francesco Raimondi

Open bar

TERZA SESSIONE

Presidenti

Giuseppe Claps, Bruno Nobili

Moderatori

Giuseppe Colucci, Alfio Cristaldi, Giuseppe Parisi, Enrico Risolo

10.30 Anafilassi e fattori di rischio

Maura Calvani

10.45 La desensibilizzazione orale per gli alimenti: stato dell'arte

Iride Diello Iacono

11.00 L'enterocolite allergica

Stefano Miceli Sopo

11.15 La valutazione delle linee guida sull'asma

Luciano Indinnimeo

11.30 La gestione delle malattie neoplastiche nell'età evolutiva

Fiorina Casale

11.45 Epatite autoimmune: eziopatogenesi e terapia

Pietro Vajro

12.00 I rapporti ospedale-territorio in Campania

Luciano Pinto

12.30 Discussione

Goffredo Parisi, Carmelo di Crezio

13.30 Colazione di lavoro

QUARTA SESSIONE

Presidenti

Giuseppe Caianiello, Paolo Indolfi

Moderatori

Mariano Marzianona, Domenico Minasi, Felice Nunziata, Alberto Villani

15.00 L'indagine ecografica nella valutazione dei disturbi minzionali

Rino Agostiniani

15.15 Le urgenze chirurgiche in neonatologia

Alessandro Settini

15.30 Le urgenze chirurgiche nei primi anni di vita

Antonino Tramontano

15.45 I markers infiammatori in pediatria

Immacolata Piccinillo

16.00 Il reflusso vescico-uretrale: terapia medica e chirurgica

Antonio Savanelli

16.15 L'osservazione breve in pronto soccorso

Antonio Campa

16.30 Wheezing: diagnosi e diagnostica differenziale

Renato Cutrera

16.45 Il trattamento olistico-odontoiatrico nel bambino "special needs"

Dorina Lauritano

17.00 La pediatria ospedaliera: quello che siamo e quello

che saremo

Maurizio Ivaldi

17.30 Discussione

Roberto Antonucci, Angelo Maria Basilicata

18.00 Assegnazione dei premi di studio

V PREMIO "FERDINANDO IAFUSCO"

IV PREMIO "CLEMENTE PASCARELLA"

XVII PREMIO "ANTONIO SANNA"

18.30 Chiusura del convegno

SECONDA SESSIONE COMUNICAZIONI

10.00 - 12.00

Moderatori

Gaetano Ausania, Giulio Liberatore, Paolo Manzoni, Piero Ugo Zucchinetti

SECONDA SESSIONE POSTER

10.00 - 12.00

Moderatori

Elio Caliendo, Maria Pia Capasso, Roberto Liguori, Guido Verde

CORSI

sabato 12 dicembre 2009

V CONVEGNO NEONATOLOGICO E PEDIATRICO INFERMIERISTICO

sabato 12 dicembre 2009

V CORSO INTERATTIVO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA PER INFERMIERI "FERDINANDO IAFUSCO"

VARICELLA: EPIDEMIOLOGIA, COMPLICANZE E STRATEGIE DI PREVENZIONE

Giulia Giusti, Emanuela Laudani, Clementina Canessa, Giuseppe Indolfi, Cristina Massai, Massimo Resti, Federica Ghiori, Chiara Azzari
Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer, Firenze
Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

La varicella è una malattia infettiva diffusa in tutto il mondo e altamente contagiosa che predilige l'infanzia (1).

In Italia l'incidenza annuale nei minori di 14 anni è stimata 6-8% (2, 3), circa 1 milione di nuovi casi per anno, valore che attualmente è superiore alla coorte di nascita nazionale. Nella provincia di Firenze ogni anno nascono in media 8.000 bambini (4) e si registrano al di sotto dei 14 anni almeno 7.000 casi di varicella.

Il virus della varicella-zoster (VZV), responsabile dell'infezione, appartiene alla famiglia degli Herpesviridae ed è anche causa dell'herpes zoster (fuoco di S. Antonio), malattia che interessa prevalentemente l'età adulta e che è determinata dalla riattivazione del virus rimasto latente nei gangli delle radici nervose dorsali.

La varicella è una malattia endemica che colpisce ugualmente entrambi i sessi e le razze e, data la sua elevata contagiosità, diviene epidemica in individui suscettibili in alcuni periodi dell'anno (in particolare dalla fine dell'inverno a inizio primavera).

I bambini sono i più colpiti: il 90% dei casi si verifica in soggetti minori di 9 anni di età (5).

Il virus penetra nell'organismo probabilmente attraverso le vie respiratorie o attraverso la cute e si insedia a livello del sistema reticolo endoteliale determinando successivamente viremia. Il periodo di incubazione varia da 10 a 21 giorni e può essere seguito da una fase prodromica (1-2 giorni prima dell'esantema), più frequente nei giovani adulti, che si manifesta con astenia, febbre moderata, mialgie e rash scarlattiniforme fugace (6).

La malattia classica presenta un esantema eritemato-vescicoloso con andamento a gittate, caratterizzato dalla presenza contemporanea di lesioni cutanee a vario stadio evolutivo (maculopapule, vescicole, pustole e croste). L'esantema, che si protrae per 1-2 settimane, ha andamento centrifugo: inizia sul tronco e sull'addome e si estende agli arti e al volto, interessando costantemente anche il cuoio capelluto, la mucosa orale e faringea. Il numero di lesioni cutanee varia molto secondo l'individuo, spesso sono più numerose ne-

gli adolescenti. L'esantema è accompagnato da febbre, astenia, prurito, anoressia (3).

In circa il 2-4% dei soggetti (1, 7-11), l'infezione determina la comparsa di complicanze. Esse prediligono adolescenti e adulti (8, 10, 12-14), ma possono comparire anche in età pediatrica. I soggetti immunodepressi sono maggiormente a rischio anche se un gran numero di complicanze si verificano in soggetti precedentemente sani (14).

La complicanza più frequente sia in età adulta che pediatrica è la superinfezione batterica della cute solitamente determinata da *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* [impetigine, cellulite, ectima, scarlattina, sindrome di Ritter-Lyell o sindrome combustiforme stafilococcica, ascesso, varicella gangrenosa e pateruccio (15)]. Le sovrainfezioni batteriche possono interessare anche altri organi e possono essere molto gravi: in particolare si possono trovare infezioni invasive da *Streptococcus pyogenes* come la fascite necrotizzante o la sindrome da shock tossico (16, 17). In età pediatrica la più comune localizzazione extracutanea è rappresentata dal sistema nervoso centrale. La manifestazione più frequente in corso di infezione localizzata al SNC è una sindrome caratterizzata prevalentemente da atassia cerebellare acuta e irritazione meningea, che si manifesta frequentemente circa 21 giorni dopo l'esantema ma può presentarsi anche in fase prodromica. Altre manifestazioni possono essere: meningite asettica, encefalite, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré e sindrome di Reye (18).

In età adulta la complicanza più grave è invece la polmonite varicellosa che solitamente compare 3-5 giorni dopo l'inizio dell'esantema. Essa è caratterizzata da tachipnea, tosse, dispnea e febbre che può persistere per settimane dopo la scomparsa dell'esantema; possono associarsi anche dolore toracico di origine pleurica, versamento pleurico, cianosi ed emottisi. Dal punto di vista radiologico, essa è caratterizzata da polmonite interstiziale e infiltrazioni nodulari miliariformi. Ha generalmente un'evoluzione favorevole, anche se può evolvere in insufficienza respiratoria ad esito infausto (6).

Altre complicanze che possono presentarsi sono: miocardite, lesioni corneali, nefrite, glomeru-

lonefrite acuta da immunocomplessi a decorso favorevole, artrite ed epatite; quest'ultima frequente ed asintomatica, caratterizzata dall'aumento delle transaminasi. Una complicanza gravissima, anche se infrequente, è rappresentata da una diatesi emorragica che si manifesta con purpura fulminans e CID (6). In un recente studio sono stati annoverati tra le complicanze della varicella anche sintomi gastro-intestinali quali vomito, diarrea o difficoltà all'alimentazione associati a disidratazione ed erosioni gastriche (19).

In alcuni casi (circa il 3% degli affetti) le complicanze possono comportare sequele permanenti; in particolare in corso di interessamento del sistema nervoso centrale possono residuare ritardo mentale, alterazioni del linguaggio, sordità, cecità, epilessia, emiplegia e paraplegia.

La mortalità per varicella (dipendente dall'insorgenza di gravi complicazioni) è stimata nei Paesi industrializzati, in età pediatrica, tra 1,2 e 2,6 su 100.000 casi (13, 14, 20, 21). Uno studio effettuato da Meyer e collaboratori negli USA ha riportato dati di mortalità variabili ed età-dipendenti (0,8/100.000 da 1 a 9 anni e 20/100.000 al di sopra dei 20 anni) suggerendo che l'infezione è più grave in età adulta (20).

La malattia tipica è di media gravità, ha decorso benigno e si cura a domicilio. E' invece previsto e spesso necessario il ricovero ospedaliero per i soggetti che sviluppano complicanze, per l'infezione in epoca neonatale [nati da una madre in cui la varicella era comparsa da 4 giorni prima a 2 giorni dopo il parto (21)], per soggetti con fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze e per quelli con malattie sottostanti in corso.

Secondo dati europei ed americani, il tasso di ospedalizzazione per varicella nei minori di 16 anni varia tra 9 e 55 su 10.000 casi e anche considerando l'età adulta è globalmente inferiore all'1% (8, 10, 12, 22).

Le complicanze sono considerate la maggiore causa di ospedalizzazione per varicella, tra queste le più frequenti sono le sovra infezioni batteriche (10, 11). In uno studio effettuato in Germania (gennaio 2003 - dicembre 2004) in pazienti minori di 16 anni di età, al fine di osservare l'incidenza delle complicanze da varicella nei soggetti ricoverati prima dell'introduzione del vaccino, è stato osservato che l'80% dei pazienti ospedalizzati per varicella presentava complicazioni (23).

Uno studio multicentrico francese effettuato nel 2003 da Dubos e collaboratori per valutare l'epidemiologia dei ricoveri per varicella in età pediatrica ha anche esso dimostrato l'elevata incidenza delle complicanze come causa di ricovero. Infatti su 162 soggetti ricoverati, il 57% (93 casi) presentava complicazioni. Anche in questo caso sono state più frequenti le sovra infezioni batteriche (44 pazienti) in particolare della cute (15).

Inoltre, nonostante le complicanze e una maggiore gravità della malattia siano più frequenti in adolescenti e adulti (8, 10, 12-14), il tasso di ospedalizzazione è più alto in età pediatrica (10), data la maggiore incidenza della varicella in questa fascia di età.

Proprio questi aspetti sono stati dimostrati da uno studio di coorte retrospettivo effettuato presso l'Ospedale Pediatrico Anna Meyer di Firenze.

Lo studio è stato realizzato in un periodo di 12 mesi (dal 1 giugno 2005 al 31 maggio 2006) sui soggetti di età compresa tra 0 e 16 anni ospedalizzati per varicella, residenti nella provincia di Firenze.

In totale nel periodo di studio sono stati visitati 279 bambini con varicella di cui 47 (16,8%) sono stati ricoverati. Il numero dei ricoveri è stato simile a quello dei 5 anni precedenti. Il maggior numero di ospedalizzazioni è stato osservato sotto 4 anni di età (40 su 47, pari a 85,1%) e tra questi più di un terzo era rappresentato da bambini sotto 1 anno.

Per quanto riguarda le cause di ricovero, 37 bambini (78,7%) sono stati ospedalizzati per comparsa di complicanze e 10 (21,3%) per varicella neonatale (Fig. 1). I dettagli delle singole complicanze sono mostrati in tabella 1.

In accordo con i dati riportati in studi precedenti (10, 11), le sovra infezioni batteriche sono state la principale causa di ricovero essendosi presentate nel 42,4% dei casi. Sono stati osservati infatti 5 casi (10,6%) di sovra-infezione cutanea, 9 (19,1%) di infezioni delle basse vie aeree (compresa la polmonite varicellosa), 1 caso di cellulite orbitale, 1 caso di artrite settica e 4 (8,5%) casi di varicella disseminata o emorragica. Le altre complicanze osservate sono state prevalentemente di tipo neurologico (21,2%): 5 convulsioni, 2 cerebelliti, 1 paralisi dell'abducente, 1 ictus ischemico. Un bambino ha presentato una reazione avversa alla terapia antiretrovirale con Aciclovir. Su 47 pazienti ricoverati 2 hanno presentato sequele (paralisi persistente dell'abducente, emiplegia per stroke ischemico) e si è verificato un caso di morte per insufficienza multiorgano in seguito a infezione disseminata in una ragazza sedicenne precedentemente sana. Il tasso di complicanze più alto, come dimostrato in altri studi (7), è stato riscontrato in bambini precedentemente sani (87,2%). Il 12,8% dei soggetti con varicella complicata che sono stati ricoverati presentavano invece una malattia sottostante: 1 sindrome nefrosica, 2 cardiomiopatie, 1 neutropenia e 1 malformazione cerebrale.

Questi dati confermano quindi che l'incidenza maggiore di casi di varicella in Italia si registra in soggetti minori di 4 anni. Inoltre il rischio di complicanze è maggiore nei bambini minori di 1 anno, per i quali è necessaria una maggiore sorveglianza clinica e da questo deriva l'elevata percentuale

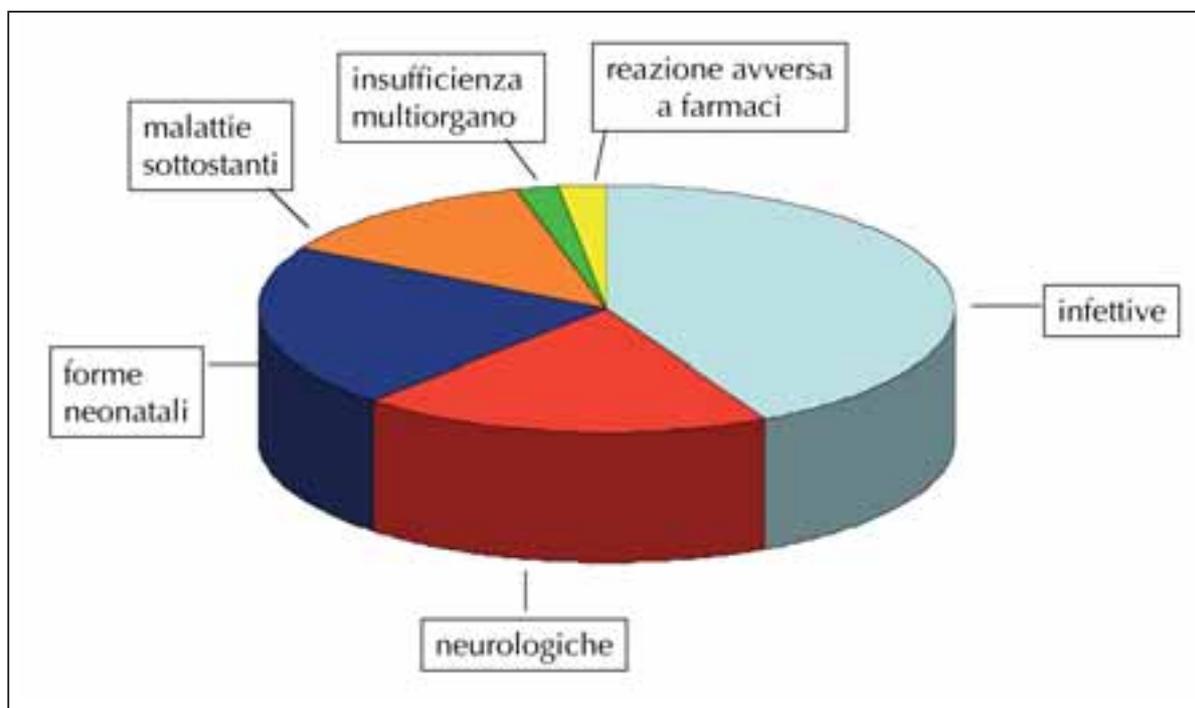


Figura 1. Distribuzione delle complicanze per varicella in bambini ospedalizzati.

Tabella 1

COMPLICANZE DELLA VARICELLA E GIORNI DI RICOVERO NEI BAMBINI OSPEDALIZZATI PRESSO L'OSPEDALE PEDIATRICO ANNA MEYER DI FIRENZE DAL 1 GIUGNO 2005 AL 31 MAGGIO 2006

COMPLICANZE	N (%)	Giorni di ricovero totali		
		Malattie Infettive	Terapia Intensiva	Day Hospital
INFETTIVE				
Cutanee	5 (10,6%)	24		1
Polmoniti (compresa la polmonite varicellosa)	9 (19,1%)	41	9	6
Cellulite orbitale	1 (2,1%)	6		
Artrite piogenica	1 (2,1%)	19		
Varicella disseminata o emorragica	4 (8,5%)	17		2
NEUROLOGICHE				
Convulsioni	5 (10,6%)	25		12
Cerebellite	2 (4,3%)	29		2
Paralisi del nervo abducente	1 (2,1%)	4		
Ictus ischemico	1 (2,1%)	10		
REAZIONE AVVERSA A FARMACI (Aciclovir)	1 (2,1%)	2		
INSUFFICIENZA MULTIORGANO E MORTE	1 (2,1%)	1	32	
VARICELLA IN PAZIENTI CON MALATTIE SOTTOSTANTI				
Sindrome nefrosica	1 (2,1%)	5		
Cardiomiopatia	2 (4,3%)	23		1
Neutropenia	1 (2,1%)	4		1
Malformazioni cerebrali	2 (4,3%)	6		1
VARICELLA NEONATALE	10 (21,3%)	46		1
TOTALE	47	262	41	27

di ricoverati in questa fascia d'età: su 31 visitati in Pronto Soccorso, 14 (45,2%) sono stati ricoverati.

Tali dati epidemiologici sono di fondamentale importanza per la scelta di un programma di prevenzione.

Attualmente per la varicella è disponibile un vaccino costituito da un virus vivo e attenuato (ceppo OKA). Molti studi hanno dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità di tale preparato vaccinale (24-26), mentre altri (27-29) sono stati effettuati per valutare l'impatto di una campagna di vaccinazione sulla riduzione dell'incidenza della varicella, delle complicanze, delle sequele permanenti, dei decessi e delle ospedalizzazioni. Gli studi di sorveglianza condotti in vari Stati americani, dopo l'introduzione di un programma di vaccinazione di massa [oggi negli Stati Uniti la vaccinazione è eseguita di routine in tutti i bambini dai 12 ai 18 mesi e in adolescenti e adulti suscettibili (30)], hanno dimostrato che la copertura vaccinale del 75% dei soggetti in età pediatrica blocca la circolazione del virus riducendo dell'80% i nuovi casi di infezione. Tale riduzione è simile in tutte le fasce d'età (31). La riduzione dell'incidenza della malattia comporta una conseguente riduzione delle complicanze e dei casi gravi e quindi dei ricoveri. In USA, prima del 1995, quasi tutti i bambini contraevano l'infezione, 13.000 venivano ospedalizzati in 1 anno, 100-150 morivano (10, 20, 32). A seguito della vaccinazione in tutte le fasce d'età, le ospedalizzazioni si sono ridotte fino all'88% e le visite ambulatoriali al 59%.

Anche in Italia dal 2001 è disponibile il vaccino (33). Esso si è dimostrato sicuro, ben tollerato, molto immunogeno (tassi di sierconversione dal 94% al 100%) (24, 33, 34) ed efficace nel prevenire il 97% delle infezioni moderate e gravi (24, 34). Secondo uno studio italiano, con un'alta percentuale di copertura vaccinale i casi di infezione naturale dovrebbero ridursi dell'82% in 50 anni, il tasso di ospedalizzazione del 68% e quello di morte del 57% (35).

Alla luce dei dati epidemiologici sarebbe naturale ipotizzare l'efficacia di un programma vaccinale precoce, destinato a prevenire l'infezione proprio nell'epoca della vita in cui l'infezione è più frequente. Tuttavia ancora oggi nel nostro Paese è in discussione quale sia lo schema di dosi da adottare e soprattutto a quale età cominciare.

Infatti in Italia il vaccino è attualmente solo consigliato e la sua distribuzione è gestita singolarmente dalle singole regioni (36). In Toscana ad esempio, fino al luglio 2008 il vaccino era offerto gratuitamente solo ai bambini maggiori di 13 anni di età. Questa strategia può essere considerata utile ai fini della prevenzione delle complicanze che sono più frequenti e più gravi in età adulta. Però, dato che la maggior parte dei soggetti si ammala prima di questa età, non vi è una reale diminuzione dei casi che

necessitano il ricovero ospedaliero. Dal luglio 2008 anche la regione Toscana ha preferito un protocollo di vaccinazione di massa al 15° mese di vita.

Oltre al peso sulla salute, la varicella, data la sua alta incidenza in età pediatrica, il rischio di complicanze e di ospedalizzazione, ha un notevole impatto economico. Essa infatti comporta dei costi che possono essere divisi in diretti e indiretti. I costi diretti sono rappresentati dalle spese sostenute per l'ospedalizzazione di un soggetto (spesa per il personale sanitario medico e non, indagini strumentali, laboratorio di analisi, servizi di diagnosi, terapie), tra gli indiretti sono comprese le spese per il continuo follow-up e il trattamento dei pazienti con sequele permanenti e i giorni di lavoro persi dai genitori per i casi pediatrici o dai pazienti stessi per le infezioni in età adulta. Studi italiani stimano un costo medio diretto per paziente infetto di circa 2.050 euro (37-39), valore simile a quelli osservati da studi condotti in altre nazioni europee: in Francia e in Germania secondo Coudeville e collaboratori, la spesa ospedaliera per un caso di varicella è risultata rispettivamente 1.187 e 3.032 euro (38). I costi indiretti poi sono ancora maggiori: in Italia per ogni soggetto con tali gravi sequele il costo calcolato per ogni anno di follow-up, quest'ultimo stimato intorno ai 40 anni per gli infetti tra 0 e 4 anni di età, è 25.000 euro, valore confermato da studi europei.

Lo stesso studio effettuato presso l'Ospedale Pediatrico Anna Meyer di Firenze riporta dati interessanti a riguardo. In esso sono stati calcolati i costi diretti per varicella e confrontati con l'eventuale spesa per un programma di vaccinazione di massa.

Considerando la popolazione fiorentina, il costo totale per la terapia di un caso di varicella è stato circa 40 euro per abitante, valore che si colloca nel range (29-51 euro) valutato in altri studi europei (40). La spesa per gli accessi al Pronto Soccorso è stata di 12.555 euro (45 euro per accesso), per la degenza nel reparto di malattie infettive di 133.882 euro, per la Terapia Intensiva di 82.574 euro e per il Day Hospital di 10.643 euro. Il costo totale per l'ospedalizzazione è risultato di 239.654 euro. Le complicanze sono state le principali responsabili della spesa sanitaria; tra queste solo le complicanze respiratorie hanno rappresentato il 30% dei costi. Il costo medio per caso è risultato maggiore per i bambini sotto 1 anno d'età e per i pazienti tra 10 e 14 anni.

Confrontando tali valori con i costi dell'eventuale vaccinazione di un'intera coorte di nascita di bambini residenti nella provincia di Firenze (4), è risultato che la spesa sanitaria totale sostenuta dall'ospedale per i bambini ammessi al Pronto Soccorso e ricoverati per varicella in un anno (239.654 euro) rappresentava da sola il 77,2% del costo totale previsto per la vaccinazione di massa (cioè oltre $\frac{3}{4}$ delle spese di un programma di vaccinazione di massa). Da questi dati si può dedurre

re che l'introduzione della vaccinazione di massa, riducendo i casi di varicella e quindi il numero di ricoveri necessari per i casi complicati, può avere importanti conseguenze anche da un punto di vista economico.

Bibliografia

- Whitley RJ. Varicella-Zoster virus. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th edn, Pt 3, Ch 116; New York, Churchill Livingstone, 1995; 2: 1345-51.
- SPES Sorveglianza pediatri sentinella, Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. <http://www.spes.iss.it/>. Page last updated October 2006. Accessed December 21, 2006.
- Giaquinto C, Sturkenboom M, Mannino S et al. Epidemiologia ed esiti della varicella in Italia: risultati di uno studio prospettico sui bambini (0-14 anni) seguiti dai pediatri di libera scelta (Studio Pedianet). *Ann. Ig.*, 2002; 14 (Suppl. 6): 21-7.
- Demografia in cifre. Istituto Nazionale di Statistica, ISTAT, <http://demo.istat.it/>. Page updated December 21, 2006. Accessed December 22, 2006.
- Centres for Disease Control and Prevention. Evaluation of Varicella Reporting to the National Notifiable Disease Surveillance System-United States, 1972-1997. *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 1999; 48: 55-58.
- Whitley RJ. Varicella-Zoster virus infections, in *Harrison's, Principles of Internal Medicine*. [16th ed.] Dennis LK et al. (McGraw-Hill), 2005; (1): 1042-1045.
- Breman JG, Henderson SA. Diagnosis and management of smallpox. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 1300-1308.
- Choo PW, Donhaue JG, Manson JE. The epidemiology of varicella and its complications. *J. Infect. Dis.*, 1995; 172: 706-712.
- Centres for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella updated recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 1999; 48: 1-5 (No. RR06).
- Galil K, Brown C, Lin F et al. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2002; 21: 931-935.
- Ziebold C, von Kries R, Lang R et al. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*, 2001; 108: E79.
- Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central European population. *Arch. Dis. Child.*, 1998; 79: 472-7.
- Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ*, 2001; 323: 1091-3.
- Preblud SR. Varicella complications and costs. *Pediatrics*, 1986; 78: 728-35.
- Dubos F, Grandbastien B, Hue V, Martinot A. Epidemiology of hospital admission for paediatric varicella infection: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol. Infect.*, 2006; 1-8.
- Brogan TV et al. Group A streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. *Pediatric Infection Disease Journal*, 1995; 14: 588-594.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics*, 1998; 101: 136-140.
- Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C. Complications of varicella in a defined central European population. *Archives of Disease in Childhood*, 1998; 79: 472-477.
- Mallet E et al. Evaluation of varicella complications through a retrospective hospital survey in a pediatric center over 16 years in France. *Archives de Pédiatrie*, 2004; 11: 1145-1151.
- Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J. Infect. Dis.*, 2000; 182: 383-90.
- Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus, and the newborn: problems in management. *J. Infect. Dis.*, 1992; 166 (Suppl. 1): S42-7.
- Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A et al. The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine*, 2003; 21: 1256-67.
- ESPED Varicella Study Group. The Burden of Varicella Complications Before the Introduction of Routine Varicella Vaccination in Germany. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008; 27 (2): 119-124.
- Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344 (13): 955-60.
- Wise RP, Salive ME, Braun MM et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA*, 2000; 284 (10): 1271-9.
- Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310 (22): 1409-15.
- Gabutti G, Rota MC, Salmaso S et al. Epidemiology of measles, mumps and rubella in Italy. *Epidemiol. Infect.*, 2002; 129: 543-550.
- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet*, 2002; 360: 678-682.
- Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch. Dis. Child*, 2003; 88: 862-869.
- Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO et al. Impact of Varicella Vaccination on Health Care Utilization. *JAMA*, 2005 August 17; 294: 797-802.
- Seward JF, Watson BW, Peterson CL et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States. 1995-2000. *JAMA*, 2002; 287: 606-11.
- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 450-458.
- Arvin AM. Varicella vaccine: genesis, efficacy and attenuation. *Virology*, 2001; 284: 153-158.
- Vessey SJR, Chan CY, Kuter BJ et al. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection and vaccine efficacy. *J. Pediatr.*, 2001; 139: 297-304.
- Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C et al. Varicella vaccination in Italy: An economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics*, 2004; 22 (13): 839-855.
- Salmaso S, Mandolini D, Scalia Tomba G et al. La prevenzione della varicella in Italia: strategie di vaccinazione. *Ann. Ig.*, 2002; 14 (Suppl. 6): 35-44.
- Gialloreti EL, Divizia M, Pica F et al. Analysis of the cost-effectiveness of varicella vaccine programmes based on an observational survey in the Latium region of Italy. *Herpes*, 2005; 12: 33-37.
- Zotti CM, Maggiorotto G, Migliardi A. I costi della varicella. *Ann. Ig.*, 2002; 14 (Suppl. 6): 29-33.
- Coudeville L, Brunot A, Szucs TD et al. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value Health*, 2005; 8: 209-22.
- Thiry N, Beutels P, Van Damme P et al. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 2003; 21: 13-38.

LE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO IN CORSO DI FIBROSI CISTICA

Francesca Trevisan*, Giovanni Taccetti*, Vanessa Boni*, Maria Luisa Guidotti**, Lorenzo Lenzi***, Cesare Braggion*, Anna Silvia Neri*

*Centro Regionale Toscano Fibrosi Cistica,

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

**Centro Regionale di Riferimento Diabete Giovanile,

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

***Servizio di Dietetica Professionale,

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Introduzione

La fibrosi cistica (FC) è la più frequente malattia letale ereditaria della razza caucasica. La mortalità e la morbilità sono condizionate principalmente da infezioni respiratorie che determinano un progressivo decremento della funzionalità polmonare. La migliore organizzazione delle cure ha determinato un incremento delle aspettative medie di vita, che raggiungono oggi i 37 anni (1). Tale incremento della sopravvivenza ha portato ad un aumento della prevalenza di complicanze tipiche dell'età adulta, come ad esempio effetti indesiderati da farmaci, osteoporosi e diabete. Il diabete in corso di fibrosi cistica (CFRD) presenta delle caratteristiche peculiari rispetto alle forme di diabete che si possono individuare nella popolazione generale, sia per quanto riguarda gli aspetti patogenetici che quelli clinici e prognostici.

Epidemiologia

Dallo studio di varie casistiche emerge che la reale prevalenza del diabete nei pazienti con fibrosi cistica non è completamente nota (2). Questo è dovuto a vari fattori, come ad esempio alla variabilità dell'età dei pazienti e a fattori di suscettibilità individuale (2). Inoltre la sensibilità delle metodiche diagnostiche nelle fasi iniziali della malattia è scarsa e il periodo pre-clinico, in cui le manifestazioni di malattia sono molto modeste o del tutto assenti, può essere lungo (3).

E' stata inoltre dimostrata una correlazione fra età del paziente e prevalenza del CFRD. Nei bambini al di sotto dei 10 anni il rischio di sviluppare diabete è molto basso mentre aumenta considerevolmente negli adolescenti e negli adulti. Qualora venga utilizzato la curva da carico orale di glucosio (OGTT) come test di screening (4) la prevalenza si attesta tra il 20 e il 30% negli adolescenti e raggiunge il 50% negli adulti (5).

Patogenesi

E' stato accertato che la progressione dall'intolleranza glucidica fino allo sviluppo di diabete conclamato richiede alcuni anni. Le alterazioni del metabolismo glucidico in fibrosi cistica, devono pertanto essere considerate come facenti parte di un continuum clinico, i cui estremi sono rappresentati, da un lato, dalla normale tolleranza glucidica e, dal lato opposto, dal diabete. Tale processo, può essere accelerato dalla presenza di infezioni ricorrenti o terapie corticosteroidi (6).

La patogenesi del diabete in fibrosi cistica non è ancora completamente definita. I principali meccanismi patogenetici sono rappresentati dal progressivo deficit insulinico, dalla presenza di un grado variabile di insulinoresistenza e da fattori tipicamente correlati alla malattia di base, come alcuni tipi di mutazione del gene CFTR, la disfunzione del pancreas esocrino, la malnutrizione, le alterazioni della funzionalità epatica e la frequente necessità di ricorrere a terapie corticosteroidi.

L'alterazione della secrezione insulinica è comunque attualmente considerata il principale meccanismo patogenetico per lo sviluppo del CFRD (7). Tale alterazione è a sua volta legata alla progressiva fibrosi e sostituzione adiposa che coinvolge dapprima il pancreas esocrino e successivamente anche la componente endocrina. Possono inoltre aggiungersi alterazioni funzionali delle cellule insulari residue, che mostrano spesso un ritardo nella secrezione dopo stimolo e varie anomalie del pattern secretivo (8).

Il ruolo dell'insulino-resistenza nella patogenesi dell'intolleranza glucidica non è ancora definito in maniera univoca ma potrebbe risultare importante soprattutto nell'evoluzione dell'alterazione glucidica (5). Infatti vari studi dimostrano la presenza di resistenza periferica all'insulina nella fase di diabete conclamato, mentre risultano discordanti sul possibile ruolo nelle fasi antecedenti, caratte-

rizzate da alterazioni di minor grado del metabolismo glucidico (4, 9). Nei pazienti con FC l'insulinoresistenza sembra essere correlata soprattutto alla presenza di un processo infiammatorio cronico che attraverso vari mediatori flogistici, ed in particolare il TNF α , modificherebbe la recettività delle cellule bersaglio all'insulina (10). Questo dato verrebbe comprovato dalla tendenza a sviluppare od aggravare le alterazioni del controllo glicometabolico nel corso delle riacutizzazioni della malattia. L'insulinoresistenza potrebbe quindi anche spiegare alcune forme di diabete "intermittente" tipiche della FC.

Diagnosi e screening

L'elevata prevalenza del diabete, le importanti implicazioni cliniche e la presenza di un lungo periodo asintomatico, giustificano la necessità di eseguire uno screening metodico nei soggetti con FC. Pertanto in tutti i pazienti FC viene suggerito di valutare la glicemia a digiuno almeno una volta l'anno e, contrariamente alla popolazione generale, deve essere effettuata una curva da carico orale di glucosio (OGTT*) almeno ogni 2 anni in tutti i soggetti sopra i 10 anni di età, anche in presenza di normali valori glicemici a digiuno.

*L'OGTT deve essere eseguita sulla base degli standard internazionali (American Diabetes Association: clinical practice recommendations. Diabetes Care 2004; 27: S5-S10) attraverso la somministrazione di una soluzione contenente 1,75 g/kg di peso corporeo di glucosio (fino ad un massimo di 75 g) al mattino e a digiuno. Vengono effettuati due prelievi ematici a 0 e 120 minuti dal carico.

Vari studi (11-14) hanno dimostrato che molti soggetti con FC, pur in presenza di normali valori glicemici a digiuno, presentano una risposta alterata al carico glucidico con un ritardo nella secrezione insulinica dopo stimolazione. La valutazione dei soli livelli basali potrebbe sottostimare la presenza di alterazioni del metabolismo glucidico in questa categoria di pazienti (vedi Grafico 1). La necessità pertanto di utilizzare l'OGTT come metodica di screening è ormai assodata ed è inclusa nelle Guidelines dalla Cystic Fibrosis Consensus Conference del 1998 (3).

I valori cut-off per la diagnosi di diabete in FC sono:

- CFRD: glicemia basale > 126 mg/dl
glicemia a 2 ore da OGTT > 200 mg/dl

- IGT: glicemia a 2 ore da OGTT > 140 mg/dl ma < 200 mg/dl.

In ogni nuovo caso di diabete la curva deve essere ripetuta a distanza di alcuni mesi per un'ulteriore conferma diagnostica.

L'OGTT deve essere inoltre eseguito in caso di:

- pazienti che non riescono a mantenere o recuperare un peso adeguato nonostante una dieta corretta,
- pazienti con bassa velocità di crescita,
- pazienti con ritardo puberale,
- pazienti con prove respiratorie in peggioramento,
- tutte le donne che programmano o hanno in corso una gravidanza.

(Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference, 1998)

Manifestazioni cliniche

Nella maggior parte dei casi l'esordio del diabete mellito in fibrosi cistica è molto subdolo e avviene in assenza di una chiara sintomatologia attribuibile al diabete.

I sintomi potenziali di diabete includono poliuria, polidipsia, difficoltà ad acquistare o mantenere un peso adeguato nonostante interventi nutrizionali mirati, ridotta velocità di crescita, declino non altrimenti spiegabile della funzione polmonare, ritardo nello sviluppo puberale. Questi sintomi non risultano specifici per il diabete ma se presenti devono indurre a uno studio accurato del profilo glucidico. La presenza di una franca sintomatologia chetoacidotica è molto rara ma comunque possibile in caso di grave iperglicemia (4), tuttavia se presente è necessario escludere la possibilità di un diabete mellito tipo 1.

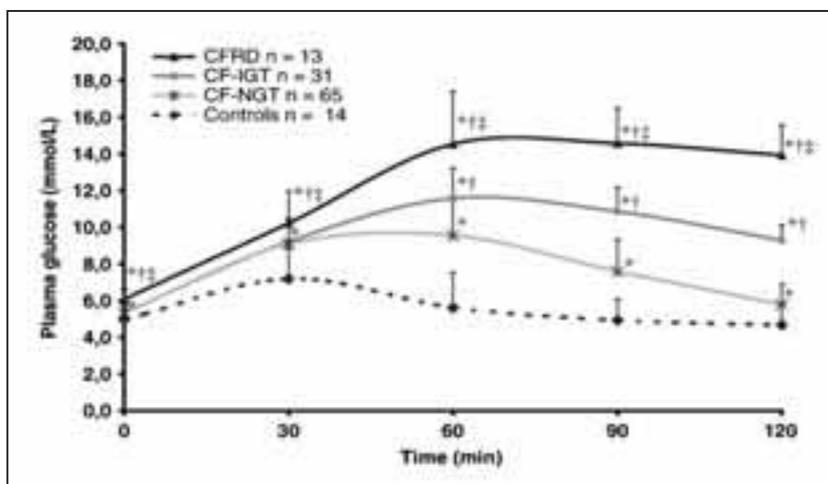


Grafico 1. Valutazione dell'escursione glicemica dei soggetti FC con normale (NGT), inadeguata (IGT) tolleranza o con diabete (secondo i valori glicemici a 120 minuti) rispetto ai controlli sani (da Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT [7]).

Conseguenze cliniche e prognostiche

In base ai dati della letteratura la comparsa di CFRDM comporta un aumento fino a sei volte della mortalità nei pazienti FC (5, 15). Tale eccesso di mortalità è attribuibile ad un globale peggioramento della funzione polmonare e dello stato nutrizionale.

Effetti sulla funzione polmonare

Studi effettuati su casistiche molto ampie dimostrano la presenza di un calo della funzione polmonare (espressa come FEV₁% o come capacità vitale forzata) in pazienti con CFRD in qualsiasi classe di età e indipendentemente dal tipo di patogeno polmonare presente nell'espettorato (Grafico 2) (16).

I meccanismi implicati nel danno polmonare non sono completamente definiti ma la possibilità di glicosilazione non enzimatica delle proteine alveolari, la produzione di radicali liberi, la riduzione della capacità fagocitaria dei macrofagi con conseguente aumento del rischio di infezioni e la stimolazione del catabolismo proteico sembrano tutti fattori coinvolti (17-19).

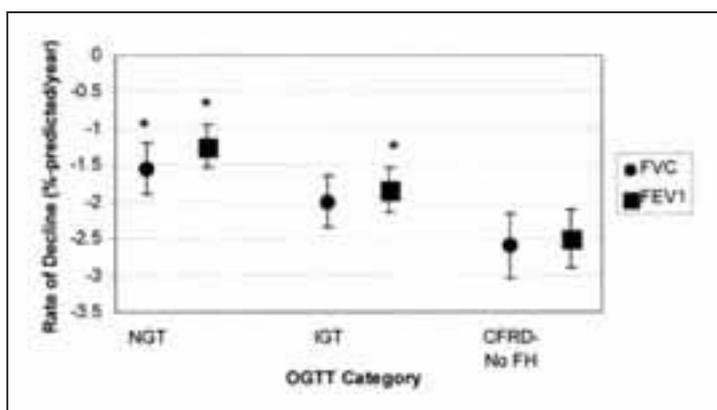


Grafico 2. Valutazione della funzione polmonare in pazienti con NGT, IGT E CFRD senza iperglicemia a digiuno. I valori sono stati corretti per età dei pazienti, sesso, BMI, microbiologia dell'espettorato, terapia corticosteroidica e FEV₁ (21).

Effetti sullo stato nutrizionale

L'insulina esercita un importante ruolo anabolico attraverso il controllo del metabolismo glucidico, lipidico e proteico. Il deficit di insulina o la sua ridotta azione periferica possono quindi determinare una prevalenza delle reazioni cataboliche. Non tutti gli studi però concordano sulla presenza di un basso indice di massa corporea (BMI) nei soggetti che sviluppano CFRD (20-22).

Complicanze croniche

Le classiche complicanze croniche del diabete mellito sono state raramente descritte a causa del decesso in giovane età dei pazienti FC. Tutta-

via in relazione al progressivo aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti FC è importante monitorare l'eventuale comparsa di micro e macroangiopatie.

Terapia

La necessità di una crescente attenzione nei confronti del CFRD è necessaria in base all'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti con fibrosi cistica e alle conseguenti implicazioni prognostiche che le alterazioni del metabolismo glucidico possono avere sulla malattia di base.

Per poter garantire le migliori cure possibili al paziente con fibrosi cistica e diabete è necessaria la presenza di un team multidisciplinare che abbia esperienza specifica in questo tipo di patologia.

La terapia è finalizzata primariamente a mantenere un adeguato stato nutrizionale e a garantire un buon controllo glicemico e delle complicanze correlate all'iperglicemia, cercando contemporaneamente di evitare il rischio di ipoglicemie. Da un punto di vista psico-sociale è poi fondamentale promuovere una buona compliance nei confronti della malattia adattando il più possibile la terapia al contesto di vita del malato.

Da un punto di vista nutrizionale è fondamentale garantire un adeguato apporto calorico (con valori del 140-150% rispetto a quelli della popolazione generale) senza ridurre l'introito di zuccheri ma eventualmente sostituendo gli zuccheri semplici con quelli complessi; anche l'apporto di lipidi non deve essere ridotto e deve rappresentare circa il 40% delle calorie totali.

La terapia farmacologica si basa sull'utilizzo degli analoghi insulinici: in genere nei pazienti FC sono sufficienti bassi dosaggi di insulina a lunga durata associati ad una supplementazione insulinica prima dei pasti. Come per tutti i pazienti diabetici il quantitativo di insulina viene regolato in base all'introito di carboidrati. È necessario uno stretto monitoraggio individuale tramite autovalutazione della glicemia capillare almeno 3-4 volte il giorno, prima e dopo aver svolto attività fisica o in caso di sintomi suggestivi di ipoglicemia.

Il raggiungimento degli obiettivi della terapia si ha in caso di glicemia postprandiale < 180 mg/dl, glicemia a digiuno 70-130 mg/dl e soprattutto HbA_{1c} < 7%; quest'ultima viene in genere dosata ogni 2-3 mesi (23). Nella popolazione generale l'HbA_{1c} rappresenta il gold standard per il monitoraggio dell'adeguatezza e dell'aderenza alla terapia permettendo la valutazione dei valori glicemici medi degli ultimi 3 mesi; tuttavia le alterazioni della mas-

sa eritrocitaria, tipiche della FC (24), possono ridurre l'accuratezza in questi pazienti.

In caso di mancato raggiungimento degli obiettivi la terapia dovrà venir modificata progressivamente.

Gli ipoglicemizzanti orali sono invece scarsamente indicati nel CFRD anche per la possibile interferenza sulla funzione epatica (tiazolidinedioni) o per il rischio di acidosi lattica per la situazione basale di ipossia cronica (metformina) o per gli effetti collaterali gastroenterici, come diarrea, nausea e anoressia, non tollerabili in pazienti FC (inibitori dell' α glucosidasi e metformina).

Ancora ampiamente dibattuta resta invece la necessità di una terapia insulinica da instaurare precocemente, ad esempio in caso di inadeguata tolleranza glucidica, anche in assenza di diabete franco. Alcuni studi hanno dimostrato infatti che ciò porterebbe ad un miglioramento della funzionalità polmonare e dello stato generale del paziente, senza peraltro determinare un rischio importante di ipoglicemia (25-27). Nonostante questo e in assenza di chiare linee guida internazionali, la decisione di iniziare una terapia insulinica dovrebbe comunque essere intrapresa in relazione alle caratteristiche del paziente, sulla base dei valori individuali di FEV₁, dello stato nutrizionale e della sintomatologia presentata.

Bibliografia

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2006. Annual Data Report, Bethesda, MD, 2006.
2. Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Report of the UK cystic fibrosis Trust diabetes working group. Cystic fibrosis trust, 2004.
3. Moran A, Hardin D, Rodman D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis relates diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1999; 45: 61-73.
4. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis: a five year prospective study. *Br. Med. J.*, 1995; 311: 655-659.
5. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J. Pediatr.*, 1998; 133: 10-17.
6. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why patients be screened? *J. Pediatr.*, 2003; 42: 97-99.
7. Brennan AL, Geddes DC, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis relates-diabetes. *J. Cyst. Fibros.*, 2004; 3: 209-222.
8. Costa M, Potvin S, Hammana I et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J. Cyst. Fibros.*, 2007; 6: 376-383.
9. De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *Eur. J. Pediatr.*, 1991; 150: 403-406.
10. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2308-2309.
11. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabetic Med.*, 2004; 21: 691-696.
12. Costa M, Potvin S, Hammana I et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J. Cyst. Fibros.*, 2007; 6: 376-383.
13. Cucinotta D, Arrigo T, De Luca F et al. Metabolic and clinical events preceding diabetes mellitus onset in cystic fibrosis. *Eur. J. Endocrinol.*, 1996; 134: 731-736.
14. De Luca F, Arrigo T, Di Benedetto A et al. Four year follow-up of glucose tolerance and beta-cell function in non diabetic cystic fibrosis patients. *Horm. Res.*, 1995; 44: 45-50.
15. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of development of diabetes mellitus on clinical status in patient with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.*, 1992; 151: 684-687.
16. Koch C, Rainisio M, Madessani U et al. Presence of Cystic Fibrosis-Relates Diabetes Mellitus is tightly linked to poor lung function in patient with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.*, 2001; 32: 343-350.
17. Milla C, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in cystic fibrosis patients correlate with degree of glucose intolerance at baseline. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2001; 162: 891-895.
18. Hardin DS, Leblanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insuline resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1998; 101: 433-437.
19. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*, 2001; 50: 1336-1343.
20. Tofè S, Moreno JC, Maiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005; 152: 241-247.
21. Cucinotta D, Arrigo T, De Luca F et al. Metabolic and clinical events preceding diabetes mellitus onset in cystic fibrosis. *Eur. J. Endocrinol.*, 1996; 134: 731-736.
22. Costa M, Potvin S, Hammana I et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J. Cyst. Fibros.*, 2007; 6: 376-383.
23. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes 2008. *Diabetes Care*, 2008; 31: S12-S54.
24. Wagener JS, McNeill GC, Taussing LM, Corrigan JJ, Lemen R. Ferrokkinetic and hematologic studies in cystic fibrosis patients. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1983; 5: 153-160.
25. Rolon MA, Benali K, Munck A et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.*, 2001; 90: 860-867.
26. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Acta Paediatr.*, 2002; 87: 430-431.
27. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006; 29: RC1-4.

EZIOPATOGENESI DELL'EPATITE AUTOIMMUNE

Maria Serena Longhi¹, Giorgina Mieli-Vergani^{1,2}, Diego Vergani¹

Institute of Liver Studies¹, Paediatric Liver Centre², King's College London School of Medicine at King's College Hospital, Denmark Hill, London

Abstract

L'epatite autoimmune (autoimmune hepatitis, AIH) è una malattia infiammatoria epatica, caratterizzata da ipertransaminasemia, elevati livelli sierici di immunoglobuline G (IgG), positività per autoanticorpi organo e non-organo specifici e, sul piano istologico, da epatite da interfaccia. L'epatite da interfaccia è un denso infiltrato di cellule mononucleate che dagli spazi portali invadono il parenchima epatico ad essi adiacente. Le cellule costituenti l'infiltrato infiammatorio sono principalmente rappresentate da linfociti CD4 e CD8, monociti/macrofagi e plasmacellule. Nonostante i fattori che innescano il danno epatico nell'AIH rimangano da chiarire, è negli ultimi anni emersa evidenza che un difetto dei meccanismi immunoregolatori, che normalmente controllano le risposte autoimmuni (umorali e cellulari) contro il self, eserciti un ruolo "permissivo" consentendo alle cellule specifiche per gli autoantigeni epatici di attaccare gli epatociti stessi. E' probabile che nell'AIH il danno epatico sia direttamente orchestrato da linfociti CD4+, attivati dopo il riconoscimento di una sequenza peptidica contenuta nella regione immunodominante di un autoantigene epatico. Per indurre una risposta autoimmune, tale peptide deve essere presentato, in associazione con una molecola HLA di classe II, ad un linfocita CD4 naïve (T helper 0, Th0). Il processo di presentazione antigenica, effettuato da cellule "professionali" presentanti l'antigene (antigen presenting cells, APCs), è seguito dall'attivazione dei linfociti Th0, quindi dalla differenziazione dei medesimi in cellule Th1 o Th2. Mentre i linfociti Th1 risultano determinanti nel processo di attivazione dei macrofagi, nell'aumentare l'espressione di molecole HLA di classe I sugli epatociti rendendoli così più suscettibili all'attacco da parte dei CD8, e nel conferire agli epatociti stessi la capacità di agire da APCs tramite l'induzione *ex novo* di molecole HLA di classe II sulla loro superficie, i linfociti Th2 innescano l'immunità umorale tramite la produzione di interleuchine 4 (interleukin-4, IL-4), 10 (IL-10) e 13 (IL-13), note per favorire la produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B. Il riconoscimento dell'autoantigene è strettamente controllato da meccanismi immunoregolatori, esercitati principalmente dalle cellule T CD4+CD25+ (CD4+CD25+ regulatory T-cells, T-regs). E' di recente stato dimostrato un difetto numerico e funzionale delle

T-regs nell'AIH, soprattutto nella malattia in fase attiva. Il coinvolgimento al danno epatico da parte di cellule T autoreattive è stato prevalentemente studiato nell'AIH di tipo 2, dal momento che in questa forma di AIH il principale autoantigene, target delle risposte immunitarie epato-specifiche, è noto ed è stato definito quale citocromo P450IID6 (CYP2D6). Di recente è stato anche riportato il coinvolgimento al danno epatico da parte di cellule del sistema immunitario innato, in particolare i monociti.

Introduzione

L'epatite autoimmune (autoimmune hepatitis, AIH) è una malattia infiammatoria epatica, prevalentemente presente nel sesso femminile e caratterizzata da ipertransaminasemia, elevati livelli sierici di immunoglobuline G (IgG), positività per autoanticorpi organo- e non-organo-specifici e, sul piano istologico, da epatite da interfaccia (Fig. 1).

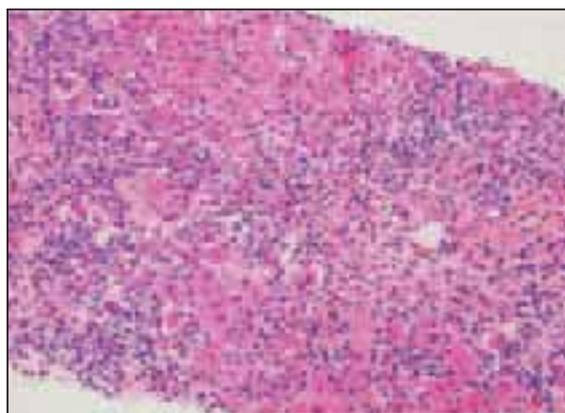


Figura 1. L'infiltrato infiammatorio portale e peri-portale che caratterizza l'AIH è costituito da linfociti, monociti/macrofagi e plasmacellule (epatite da interfaccia). Colorazione ematossilina-eosina (figura gentilmente procurata dal Dr. Alberto Quaglia).

L'AIH è suddivisa in due tipi, in base alla natura degli autoanticorpi presenti al momento della diagnosi: l'AIH di tipo 1 si caratterizza per la presenza di anticorpi anti-nucleo (anti-nuclear antibodies, ANA) e/o anti-muscolo liscio (smooth muscle antibodies, SMA); la tipo 2 per la presenza di anticorpi anti-mitosomi epato-renali di tipo 1 (anti-liver kidney microsomal antibody type 1, anti-LKM-1). L'eziologia dell'epatite autoimmune è sconosciuta, nonostante ci sia evidenza che fattori ge-

netici e ambientali siano entrambi coinvolti nella sua espressione. Le reazioni immunitarie dirette contro gli autoantigeni epatici rappresentano il principale meccanismo di danno epatico nell'AIH.

Genetica

L'AIH è una malattia multifattoriale dal momento che non viene ereditata allo stesso modo delle malattie mendeliane autosomiche, dominanti e recessive, o legate al sesso. La modalità di eredità di un tratto multifattoriale è sconosciuta e può coinvolgere uno o più geni che contribuiscono, individualmente o in associazione, ad aumentare o diminuire il rischio del tratto e che interagiscono con fattori ambientali.

La predisposizione all'AIH è conferita da geni presenti nella regione dell'antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) sul braccio corto del cromosoma 6, ed in particolare dai geni codificanti gli alleli DRB1. Il fatto che le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (major histocompatibility complex, MHC) di classe II (HLA nell'uomo) presentino peptidi antigenici alle cellule T CD4+, suggerisce che la presentazione antigenica nell'ambito dell'HLA di classe II sia, così come l'attivazione T cellulare, coinvolta nella patogenesi dell'AIH.

In Europa e nel Nord America, la predisposizione all'AIH di tipo 1 è conferita dalla presenza dell'HLA DR3 (*DRB1*0301*) e DR4 (*DRB1*0401*), entrambi eterodimeri contenenti un residuo lisinico alla posizione 71 del polipeptide DRB1 e la sequenza aminoacidica esamerica LLEQKR tra la posizione 67 e 72 (1, 2). In Giappone, Argentina e Messico, la predisposizione alla malattia è legata agli alleli *DRB1*0405* e *DRB1*0404*. Entrambi questi alleli codificano arginina al posto di lisina in posizione 71, ma hanno in comune il motivo LLEQ-R con gli alleli *DRB1*0401* e *DRB1*0301* (3). Quindi, la presenza di K o R in posizione 71 all'interno del motivo LLEQ-R potrebbe essere critica nel conferire la predisposizione all'AIH, favorendo il legame di peptidi autoantigenici complementari a questa sequenza esamerica. È stato proposto un modello alternativo basato sul dimorfismo valina/glicina alla posizione 86 del polipeptide DR-beta: tale modello rappresenterebbe meglio le associazioni HLA più rilevanti in pazienti argentini e brasiliani (1, 2). In uno studio giapponese è stato dimostrato che pazienti con AIH di tipo 1 possiedono alleli DRB1 che codificano istidina in posizione 13 (1, 2). Ci sarebbero quindi almeno tre modelli che suggeriscono la presenza di differenti associazioni genetiche in differenti popolazioni; secondo tali modelli i peptidi presentati ai recettori delle cellule T (T-cell receptor, TCR) da parte delle molecole HLA di classe II potrebbero derivare da antigeni differenti. Queste associazioni con l'HLA potrebbero quindi rappresentare le impronte molecolari

dei fattori ambientali in grado di precipitare l'AIH di tipo 1 in determinate situazioni ambientali. A questo proposito, è interessante il fatto che in Sud America la presenza dell'allele HLA *DRB1*1301*, noto predisponente all'AIH di tipo 1 pediatrica in quella popolazione, è anche associato ad infezione persistente da parte del virus endemico dell'epatite A (3). Il modello che prevede la lisina in posizione 71, così come altri modelli relativi alle associazioni genetiche nell'AIH di tipo 1, non spiegano comunque completamente la malattia, dal momento che in Europa e Nord America la presenza della lisina in posizione 71 si associa ad una forma giovanile particolarmente severa di malattia nei pazienti *DRB1*0301* positivi, ma ad una forma meno aggressiva e ad insorgenza tardiva nel caso di pazienti *DRB1*0401* positivi.

La predisposizione all'AIH di tipo 2 è conferita dall'HLA DR7 (*DRB1*0701*) e dall'HLA DR3 (*DRB1*0301*). È stato dimostrato che i pazienti positivi per il *DRB1*0701* hanno un decorso di malattia più aggressivo e una prognosi peggiore rispetto a quelli *DRB1*0701* negativi (4).

Studi genetici riguardanti geni al di fuori dell'MHC locus hanno identificato l'antigene 4 dei linfociti T citotossici (cytotoxic-T-lymphocyte-associated-antigen-4 CTLA-4), una molecola di adesione che regola le risposte immunitarie periferiche T cellulari, quale potenziale gene non-MHC in grado di predisporre all'autoimmunità. Polimorfismi del gene *CTLA-4* che prevedono una transizione da adenina (A) a guanina (G) alla posizione 49 dell'esone 1, conferiscono predisposizione a numerose condizioni autoimmuni, inclusa l'AIH di tipo 1, dove la distribuzione dei genotipi è risultata significativamente differente rispetto alla popolazione normale (5). Infatti, il genotipo *CTLA-4*A,A* è presente nel 32% dei pazienti e nel 50% dei controlli sani, il genotipo *CTLA-4*A,G* nel 54% dei pazienti e nel 30% dei controlli sani e il genotipo *CTLA-4*G,G* nel 14% dei pazienti e nel 13% dei controlli sani (5). Questi risultati non sono stati comunque confermati da uno studio condotto da Bittencourt e collaboratori in pazienti brasiliani con AIH di tipo 1 e 2 (6).

Polimorfismi all'interno del gene che codifica il fattore di necrosi tumorale alfa (tumour necrosis factor α , TNF- α) possono conferire anch'essi predisposizione all'AIH. Czaja e collaboratori hanno infatti riportato che in pazienti europei e nordamericani il polimorfismo alla posizione 308 nella regione promoter del gene codificante il TNF- α è associato, insieme al possesso del *DRB1*03*, alla gravità di malattia (7). Tali dati non hanno trovato peraltro conferma in uno studio giapponese effettuato successivamente (8).

Una forma di AIH simile al tipo 2 colpisce circa il 20% dei pazienti con poliendocrinopatia autoimmune - candidiasi - distrofia ectodermica (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectoder-

mal dystrophy, APECED), una condizione conosciuta anche come sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1. L'APECED è una malattia monogenica autosomica recessiva, causata da mutazioni omozigoti del gene *AIRE1*. È caratterizzata dalla presenza di differenti malattie autoimmuni organo-specifiche, le più comuni delle quali sono l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza surrenalica primaria, accompagnate da candidiasi mucocutanea cronica (9, 10). La sequenza genica del gene *AIRE1* comprende 14 esoni contenenti 45 differenti mutazioni. Una delezione di 13 paia di basi a livello del nucleotide 964 nell'esone 8 rappresenta più del 70% degli 'alleli APECED' in Gran Bretagna (9). La proteina codificata dal gene *AIRE1* è un fattore di trascrizione. *AIRE1* è espresso ad elevati livelli nelle cellule della midollare timica e in altre cellule stromali timiche coinvolte nel processo di selezione clonale di cellule T reattive contro il self. Studi condotti in modelli animali murini indicano che tale gene inibisce l'autoimmunità organo-specifica inducendo l'espressione timica di antigeni periferici nella midollare portando così alla delezione centrale di cellule T autoreattive. L'APECED è caratterizzato da una vasta gamma di sintomi che differiscono a seconda delle popolazioni in studio. Dal momento che mutazioni genetiche differenti hanno lo stesso effetto sulla trascrizione timica di geni ectopici in modelli animali, è probabile che la variabilità clinica tra le diverse popolazioni umane sia indotta dalla presenza di specifici fattori ambientali o genetici. Tra i possibili fattori genetici, sono probabilmente i polimorfismi nell'ambito della regione HLA a sinergizzare con le mutazioni del gene *AIRE*. Le molecole HLA non solo sono estremamente variabili e strettamente associate alla presenza di diverse malattie autoimmuni, ma sono anche capaci di influenzare la selezione timica di cloni autoreattivi T cellulari. I portatori di una singola mutazione del gene *AIRE* non sviluppano APECED. Comunque, nonostante il modello di eredità dell'APECED sia quello di una malattia strettamente recessiva, ci sono dati aneddotici di mutazioni presenti in una singola copia del gene *AIRE* e associate ad una forma meno grave dell'APECED classica (9, 10). Il ruolo che lo stato di eterozigosi relativo al gene *AIRE1* ha nello sviluppo dell'AIH rimane da chiarire. Mutazioni del gene *AIRE1* sono state riportate in 3 bambini con AIH di tipo 2 di grave entità associata a manifestazioni autoimmuni extraepatiche (11) e in 4 bambini con AIH di tipo 1 e familiarità per malattie autoimmuni (12).

Immunopatogenesi

Meccanismi patogenetici coinvolti nel danno autoimmune epatico

Indipendentemente dalla natura dei fattori scatenanti il processo autoimmune, i meccanismi pa-

togenetici che portano al danno epatico nell'AIH operano nell'ambito di un complesso scenario, che coinvolge l'intervento di entrambe le risposte immunitarie innate e adattative (Fig. 2). Il quadro istologico di epatite da interfaccia (Fig. 1), caratterizzata da un evidente infiltrato di linfociti, plasmacellule e monociti/macrofagi, è stata la prima evidenza che ha suggerito la presenza di un attacco immunitario cellulare diretto contro un autoantigene. Studi di immunistochemica volti a determinare il fenotipo delle cellule infiammatorie infiltranti il parenchima epatico nell'AIH, hanno evidenziato una predominanza di cellule T $\alpha\beta$ positive (13). Tra queste la maggioranza sono CD4 helper/inducer, la minoranza sono invece CD8 suppressor/citotossici. I linfociti non-T comprendono cellule NK, monociti/macrofagi e cellule B (13).

Si pensa che il danno epatico nell'AIH inizi con la presentazione di un peptide auto-antigenico al recettore delle cellule T (T cell receptor, TCR) di un linfocita T helper naïve (Th0) da parte di cellule presentanti l'antigene (antigen presenting cells, APCs), quali macrofagi, cellule dendritiche e linfociti B, in presenza di segnali di co-stimolazione, indotti in seguito all'interazione del CD28 sui Th0 e del CD80 sulle APCs. Una volta esposti all'antigene presentato in associazione con una molecola HLA di classe II espressa sulle APCs, i linfociti Th0 si attivano e, in base alla presenza o di interleuchina 12 (interleukin 12, IL-12) o IL-4, vanno incontro a differenziazione diventando cellule Th1 o Th2, iniziando così una serie di reazioni immunitarie determinate dalle citochine che producono. Le cellule Th1 secernono prevalentemente IL-2 e interferone gamma (interferon- γ , IFN- γ); quest'ultimo è il principale orchestratore di danno tessutale grazie alla sua capacità di stimolare cellule citotossiche T cellulari (cytotoxic T cells, CTLs), di potenziare l'espressione di molecole HLA di classe I sulle APCs e di indurre quella di HLA di classe II sugli epatociti (14, 15) e attivare i monociti/macrofagi, che a loro volta secernono IL-1 e TNF- α . L'espressione di molecole HLA di classe II sugli epatociti, che normalmente non le esprimono, rende queste cellule in grado di presentare l'autoantigene ai linfociti Th1, portando quindi alla perpetuazione del processo autoimmune. La funzione delle cellule Th1 è controbilanciata da quella delle cellule Th2, che si differenziano dai Th0 in presenza di IL-4 e che producono prevalentemente IL-4, IL-10 e IL-13. Queste citochine promuovono la maturazione delle cellule B a plasmacellule, con conseguente produzione di autoanticorpi. Se le cellule regolatorie sono difettive, o in numero o nella loro funzione soppressoria, queste risposte immunitarie vengono perpetuate con conseguente distruzione epatocitaria indotta direttamente dalle CTLs, dalle citochine rilasciate dalle cellule Th1 e dai monociti/macrofagi, dall'attivazione del complemen-

to o dal reclutamento di cellule natural killer da parte degli autoanticorpi presenti sulla superficie epatocitaria. Il ruolo delle Th17, cellule effettrici

che derivano dai CD4 naïve in presenza di transforming growth factor beta (TGF- β) e IL-6, è oggetto di attuali studi.

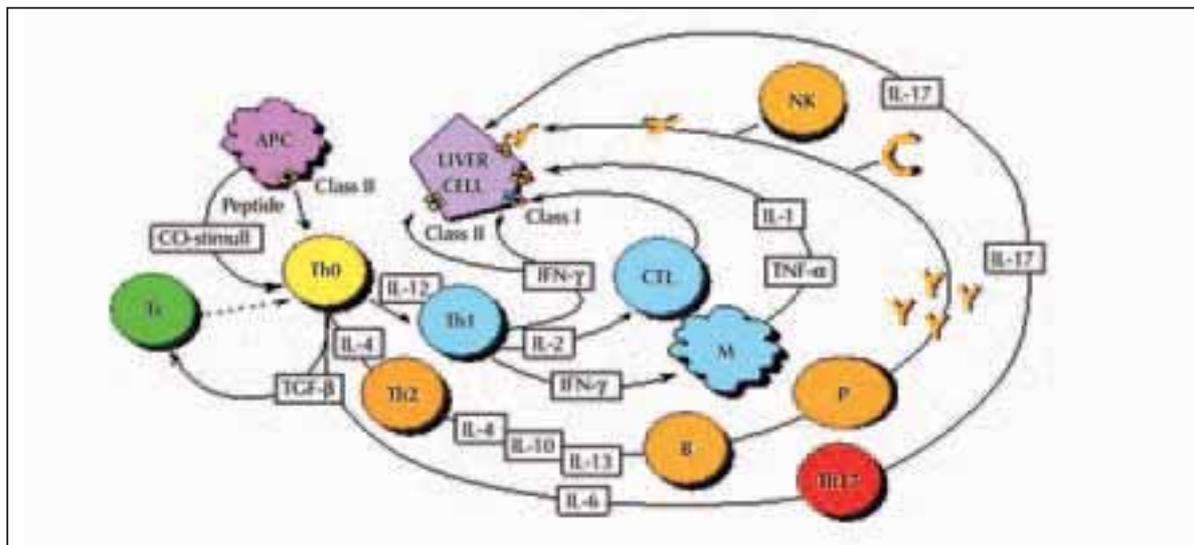


Figura 2. Attacco autoimmune epatico. Un peptide autoantigenico specifico è presentato ad un linfocita T helper naïve (Th0) in associazione ad una molecola HLA di classe II espressa da una cellula presentante l'antigene (antigen presenting cell, APC). Le cellule Th0 si attivano e, in base alla presenza prevalente di interleuchina IL-12 o IL-4 e in base al tipo di antigene presentato, si differenziano in linfociti Th1 e Th2, dando inizio così ad una serie di reazioni immunitarie determinate dalle citochine che producono. I linfociti Th1 secernono IL-2 e interferone gamma (interferon- γ , IFN- γ), i quali a loro volta stimolano i linfociti T citotossici (CTL), aumentano l'espressione di molecole HLA di classe I e inducono quella di molecole di classe II sulla superficie degli epatociti e attivano i macrofagi; i macrofagi attivati secernono IL-1 e tumour necrosis factor α (TNF- α). I linfociti Th2 secernono principalmente IL-4, IL-10 e IL-13, e guidano la produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B. Se le cellule T regolatorie (Tr) non esercitano il loro controllo, una serie di meccanismi effettrici vengono innescati: la distruzione delle cellule epatiche potrebbe derivare dall'azione delle CTL; dalle citochine rilasciate dai linfociti Th1 e dai macrofagi; dall'attivazione del complemento o dal reclutamento di cellule esprimenti il recettore Fc, ad esempio i linfociti natural killer (NK), da parte di autoanticorpi legati alla superficie epatocitaria. Il ruolo delle Th17, un lineaggio cellulare effettrice recentemente descritto, che deriva da linfociti CD4 naïve in presenza del fattore di crescita beta (transforming growth factor beta), TGF- β e di IL-6, è attualmente in fase di studio.

Immunità umorale

Il ruolo degli autoanticorpi nella patogenesi del danno epatico autoimmune è stato suggerito dal fatto che epatociti, isolati da pazienti con AIH, sono 'rivestiti' di immunoglobuline e sono suscettibili all'attacco da parte di cellule citotossiche quando esposti a cellule mononucleate autologhe che portano il recettore Fc (16, 17). È stato anche dimostrato che i titoli degli anticorpi diretti contro le lipoproteine di membrana epato-specifiche (anti-liver-specific membrane lipoprotein, LSP), così come quelli diretti contro i componenti dell'LSP, il recettore dell'asialoglicoproteina (asialoglycoprotein receptor, ASGPR) e l'alcol deidrogenasi (alcohol dehydrogenase, ADH), correlano con gli indici biochimici e istologici di gravità della malattia (18-20). La dimostrazione che il citocromo P450IID6 (CYP2D6), target degli anticorpi anti-LKM-1 nell'AIH di tipo 2, è espresso sulla superficie degli epatociti, ed è quindi esposto al riconoscimento da parte di questi autoanticorpi, ha portato all'ipotesi che gli anti-LKM-1 potrebbero essere direttamente coinvolti nella patogenesi del danno epatico nell'AIH di tipo 2 (21). Dopo che il CYP2D6 è stato definito antigene target degli anticorpi anti-LKM-1, numerosi studi sono stati condotti nel tentativo di identi-

ficare e caratterizzare epitopi B cellulari all'interno di tale molecola. Nell'AIH di tipo 2 gli anticorpi anti-LKM-1 riconoscono sequenze lineari (autoepitopi) del CYP2D6 in maniera gerarchica. Il principale epitopo lineare B cellulare, il CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂, è riconosciuto dal 93% dei pazienti, il CYP2D6₂₅₇₋₂₆₉ dall'85%, il CYP2D6₃₂₁₋₃₅₁ dal 53%, mentre i due epitopi minori CYP2D6₃₇₃₋₃₈₉ e CYP2D6₄₁₀₋₄₂₉ sono riconosciuti rispettivamente dal 7% e dal 13% dei pazienti (22). Usando due strategie complementari, che consistono nell'espressione in un sistema eucariotico o della proteina CYP2D6 intera o di una serie di proteine troncate, e nella caratterizzazione dell'epitopo identificato tramite mutagenesi, Ma e colleghi hanno fornito un 'epitope mapping' conformazionale (cioè strettamente legato alla struttura tridimensionale della proteina) della molecola CYP2D6 (23). Tali autori hanno dimostrato che l'antigenicità è confinata nella porzione C terminale della molecola, estremità verso la quale l'antigenicità aumenta gradualmente. Hanno inoltre dimostrato che una breve sequenza aminoacidica, CYP2D6₃₁₆₋₃₂₇, ulteriormente caratterizzata tramite 'molecular modelling', è localizzata sulla superficie della molecola, suggerendo la sua diretta partecipazione nel danno cellulare epatico autoanticorpo-mediato (23).

Immunità cellulare

Studi precedenti riguardanti i meccanismi immunitari cellulari coinvolti nella patogenesi del danno autoimmune epatico avevano portato alla conclusione che pazienti con AIH hanno linfociti "sensibilizzati" agli antigeni epatici e sono in grado di esercitare il killing degli epatociti *in vitro*. Studi effettuati usando sottopopolazioni cellulari T e non-T ottenute dal sangue periferico di pazienti con AIH ed epatociti autologhi come cellule targets, hanno dimostrato che le cellule in grado di esercitare citotossicità erano presenti nel compartimento non-T (16). Tali studi hanno anche riportato un'elevata attività citotossica in tutti i pazienti con AIH non trattati ma solo nel 40% di quelli in remissione farmacologica (16). L'osservazione che l'attività citotossica era confinata al compartimento cellulare non-T e che era bloccata da aggregati di IgG, suggeriva la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (antibody-dependent-cell cytotoxicity, ADCC) quale meccanismo coinvolto nella patogenesi del danno autoimmune epatico, un'ipotesi confermata da studi successivi dove si dimostrava che in pazienti con AIH epatociti che avevano IgG sulla superficie erano suscettibili al danno esercitato da linfociti ottenuti da individui normali (17). In seguito, studi di analisi clonale effettuati all'inizio degli anni '90 hanno evidenziato che la citotossicità contro antigeni epato-specifici era presente anche nel compartimento T cellulare (24). Studi condotti successivamente con lo scopo di identificare cellule T epato-specifiche nel sangue periferico di bambini con AIH hanno mostrato che i pazienti hanno una percentuale di precursori antigene-specifici 10 volte più alta rispetto ai controlli sani (25). Esperimenti di analisi clonale, effettuati dallo stesso gruppo con l'intento di studiare la funzione dei linfociti T attivati nell'AIH, hanno dimostrato un'elevata frequenza di cloni T cellulari CD4 e HLA-DR positivi. L'inibizione della proliferazione di questi cloni tramite l'uso di anticorpi monoclonali anti-HLA-DR e anti-CD4 ha portato a concludere che tali cloni seguono le regole classiche di riconoscimento antigenico, essendo in grado di riconoscere antigeni associati alle molecole HLA di classe II (24). Studi successivi hanno dimostrato che la maggior parte dei cloni generati dal sangue periferico di pazienti con AIH sono costituiti da cellule T CD4+TCR $\alpha\beta$ +, a differenza della maggior parte dei cloni ottenuti da biopsie epatiche, costituiti principalmente da cellule CD4-CD8-TCR $\gamma\delta$ + o da cellule T CD8+TCR $\alpha\beta$ +. Entrambi i tipi di cloni epatici sono stati trovati in grado di proliferare in risposta ad autoantigeni epato-specifici, quali l'ASGPR e l'ADH. I cloni che hanno proliferato in presenza dell'ASGPR, sono stati anche in grado di indurre, *in vitro*, la produzione di autoanticorpi specifici per l'ASGPR da parte dei linfociti B (25).

Cellule T CD4 autoantigene-specifiche

I ligandi T cellulari sono stati prevalentemente studiati nell'AIH di tipo 2, dove l'autoantigene è noto. L'osservazione che autoanticorpi diretti contro il CYP2D6 appartengono all'isotipo IgG, implicando un cambiamento di classe anticorpale (da IgM ad IgG) CD4-dipendente, e che la maggior parte delle cellule T infiltranti il fegato sono linfociti CD4 ha portato a studiare le risposte immunitarie CD4-mediate dirette contro il CYP2D6 in pazienti LKM-1 positivi. È stato riportato che cloni T cellulari generati sia da tessuto epatico che da sangue periferico e specifici per la sequenza CYP2D6₂₆₂₋₂₈₅ esprimono un fenotipo CD4 Th1 (26, 27). A differenza di questi studi incentrati su una breve sequenza antigenica all'interno del CYP2D6, ricerche condotte più recentemente hanno adottato un approccio sistematico basato sulla costruzione di peptidi sovrappoventi che coprono l'intera lunghezza della molecola CYP2D6. L'utilizzo di tale approccio ha portato a definire *ex vivo* la specificità delle cellule T reattive contro il CYP2D6 in pazienti con AIH (4). Tale studio ha dimostrato che cellule T ottenute da pazienti positivi per l'HLA DRB1*0701, l'allele predisponente all'AIH di tipo 2, proliferano in risposta a 7 regioni antigeniche del CYP2D6, 4 delle quali sono anche parzialmente riconosciute dalle cellule T di pazienti DRB1*0701 negativi. Mentre peptidi individuali inducono produzione di IFN- γ , IL-4 o IL-10, peptidi che inducono produzione di IFN- γ e proliferazione si sovrappongono. È stata inoltre osservata una sovrapposizione tra sequenze peptidiche che inducono risposte cellulari T e B. Il numero di epitopi riconosciuti e la quantità di citochine prodotte da parte delle cellule T sono direttamente correlati ai marcatori biochimici e istologici dell'attività di malattia. Questi risultati indicano che le risposte T cellulari dirette contro il CYP2D6 nell'AIH di tipo 2 sono policlonali, coinvolgono numerosi effettori che hanno per targets differenti epitopi, e sono associate al danno epatocitario (4).

Cellule T CD8 autoantigene-specifiche

Cloni cellulari T CD8 specifici per l'ASGPR furono descritti all'inizio degli anni '90 nei pazienti con AIH (24). Studi più recenti hanno dimostrato che nell'AIH-2 sono presenti cellule CD8 specifiche per il CYP2D6 (28). Tali cellule producono IFN- γ ed esercitano citotossicità dopo il riconoscimento di sequenze peptidiche del CYP2D6 presentate da molecole HLA di classe I (28). La possibilità che risposte immunitarie cellulari CD8 specifiche per il CYP2D6 siano direttamente coinvolte nel danno epatico è suggerita dall'associazione tra la loro entità e gli indici di attività della malattia e dalla presenza di tali cellule nell'infiltrato portale/peri-portale (28). Il CYP2D6₂₄₅₋₂₅₄, una sequenza che fiancheggia un epitopo cellulare B immunodominante (CYP2D6₂₅₄₋₂₇₁) (29) e che si sovrapp-

pone a CYP2D6₂₅₄₋₂₇₁, un epitopo T cellulare in grado di indurre proliferazione e produzione di IFN- γ da parte delle cellule CD4 (4), è stata identificata come la sequenza HLA-A2 ristretta più efficace nell'innescare la funzione dei linfociti CD8 (28). La co-localizzazione di epitopi cellulari B, CD4 e CD8 suggerisce interrelazioni funzionali tra le risposte immunitarie dirette contro questa particolare regione della molecola. Le cellule B possono funzionare da APCs per i linfociti CD4 Th, che a loro volta "aiutano" i linfociti T citotossici. Il fatto che le risposte immunitarie cellulari B e T siano dirette contro la stessa regione antigenica indica che questa parte della molecola CYP2D6 potrebbe rivestire un ruolo chiave nell'iniziare e perpetuare il processo autoimmune nell'AIH di tipo 2, promuovendo l'attivazione di differenti bracci del sistema immunitario. Questa regione potrebbe essere il target più appropriato per un'eventuale immunoterapia antigene-specifica.

Monociti

Oltre ai linfociti CD4 e CD8, i monociti/macrofagi sono i principali componenti dell'infiltrato infiammatorio portale/peri-portale nell'AIH. Un recente studio ha dimostrato che a differenza dei controlli sani, monociti isolati dal sangue periferico di bambini con AIH, sono dotati di una migrazione spontanea più consistente, che non può essere ulteriormente aumentata esponendo tali cellule a chemoaattrattivi (30). I monociti di pazienti con AIH sono inoltre caratterizzati da un fenotipo pro-infiammatorio, come indicato dalla più elevata produzione di TNF- α rispetto all'IL-10 e dagli elevati livelli di espressione del toll-like-receptor-4 (TLR4), una molecola determinante nell'iniziare risposte immunitarie adattative. Il dato di una marcata attivazione monocitaria durante la fase attiva di malattia, momento in cui anche le risposte autoimmuni CD4 e CD8 mediate sono al massimo in termini di proliferazione e produzione di IFN- γ , suggerisce la partecipazione dei monociti al danno epatico dell'AIH, danno probabilmente indotto da cellule autoreattive che appartengono al braccio adattativo del sistema immunitario (30).

Nel complesso, i dati presentati fin qui indicano un coinvolgimento di entrambe le risposte immunitarie umorali e cellulari nella patogenesi dell'epatite autoimmune. E' probabile che tale coinvolgimento sia indotto da un difetto dei meccanismi immunitari immuno-omeostatici.

Difetto di immunoregolazione

I meccanismi che stanno alla base della perdita di tolleranza nei confronti del self nelle malattie autoimmuni non sono stati finora completamente capiti, nonostante si sia via via accumulata evidenza che un difetto nei processi omeostatici, che

normalmente mantengono sotto controllo la risposta immunitaria contro il self, sia presente. Studi iniziali hanno dimostrato che la funzione delle cellule 'suppressors' ottenute da pazienti affetti da AIH, è difettiva, ma che può essere corretta in seguito all'esposizione (*in vitro*) di tali cellule a dosi terapeutiche di steroidi (31). Successivo a tali studi è il dato di un difetto specifico di una sottopopolazione di linfociti T che controllano le risposte immunitarie dirette contro un autoantigene di membrana epato-specifico (32). In linea con queste osservazioni, evidenza fornita negli ultimi cinque anni ha indicato che un difetto a livello delle cellule T immunoregatorie sarebbe alla base della perdita di immunotolleranza e della conseguente emergenza di risposte autoimmuni effettrici in pazienti con AIH (33-35). Tra le sottopopolazioni T cellulari con proprietà regolatorie recentemente descritte, tra cui cellule NKT, T helper 3 (Th3), T-regulatory 1 (Tr1), CD8+CD28- e cellule T $\delta\gamma$ positive, i linfociti CD4 caratterizzati da espressione costitutiva della catena α (CD25) del recettore per l'interleuchina 2 (IL-2R) sono emersi quale principale sottogruppo regolatorio, essendo la loro presenza fondamentale per il mantenimento dell'immunotolleranza (36). Le cellule T regolatorie CD4+ CD25+ (T-regs), che nel soggetto sano costituiscono il 5-10% del numero totale dei linfociti periferici T CD4+, controllano le risposte immunitarie innate e adattative prevenendo la proliferazione e la funzione effettrice delle cellule T autoreattive. Oltre al CD25, normalmente presente anche su cellule attivate, le T-regs esprimono altri marcatori, compreso il glucocorticoid-inducible-tumour-necrosis-factor-receptor (GITR), il CTLA-4 e il forkhead-winged-helix-transcription-factor-box-P3 (FOXP3), quest'ultimo il miglior marcatore di T-regs nel topo e ancora considerato il marcatore più specifico delle T-regs nell'uomo, dal momento che la sua espressione si associa alla capacità regolatoria di queste cellule (37).

Nell'AIH le T-regs sono ridotte in numero; tale difetto è più pronunciato alla presentazione della malattia che durante la sua remissione, momento in cui si verifica un parziale ripristino del numero di queste cellule (33, 34). In uno studio effettuato su 41 bambini con AIH, di cui 30 ANA+/SMA+ (AIH di tipo1) e 11 LKM-1+ (AIH di tipo 2), è stato provato che la percentuale delle T-regs correla inversamente con marcatori di gravità della malattia, in particolare con i livelli di anticorpi diretti verso l'antigene solubile epatico (soluble liver antigen, SLA) e con i livelli di anticorpi anti-LKM-1, suggerendo che la riduzione numerica delle T-regs favorirebbe le manifestazioni sierologiche tipiche di malattia autoimmune epatica (33).

Studi funzionali hanno dimostrato che, a differenza dei controlli sani, le T-regs isolate da bambini con AIH sono incapaci di regolare la proliferazione e la produzione di IFN- γ da parte di cellule T CD4 e CD8, entrambe coinvolte nel danno

epatico autoimmune (33, 34). Come per il numero, anche la funzione delle T-regs migliora durante la remissione farmaco-indotta, non arrivando comunque ad eguagliare la capacità suppressor propria delle T-regs isolate da controlli sani. Esperimenti di colture incrociate, effettuati utilizzando cellule autologhe, suggeriscono che nell'AIH la perdita di controllo sulla funzione effettrice T cellulare è dovuta ad un difetto primario delle T-regs e non ad un difetto di risposta alle T-regs da parte delle cellule targets (34).

Nell'AIH le T-regs sono anche inefficaci nel promuovere la secrezione di citochine regolatorie da parte dei loro targets, a differenza dei controlli sani dove il rilascio di citochine ad azione regolatoria crea un microambiente che potenzia l'azione delle T-regs stesse (35). Oltre a non controllare in maniera efficace l'attività effettrice delle cellule T, le T-regs nell'AIH sono non solo incapaci di regolare ma addirittura potenziano l'attività dei monociti (30).

Grazie alla loro capacità di regolare le risposte immunitarie autoreattive, le T-regs sono un attraente candidato per interventi di immunoterapia, il cui scopo è la ricostituzione della tolleranza nei confronti del self nelle malattie autoimmuni.

L'uso immunoterapeutico delle T-regs è stato comunque ostacolato dalla loro scarsa capacità proliferativa e dalla loro propensione all'apoptosi (38), caratteristiche che ne rendono difficile l'espansione non consentendo di ottenere il numero di cellule necessarie alla loro eventuale infusione. Il parziale miglioramento, cui le T-regs vanno incontro durante la remissione (33, 34), indica che nell'epatite autoimmune tali cellule, anche se difettive, hanno la possibilità di espandere e recuperare così la loro funzione. È stato dimostrato che l'esposizione delle T-regs ad uno stimolo T cellulare policlonale *in vitro*, porta alla loro espansione non solo in individui sani ma anche in pazienti con epatite autoimmune (39). Nonostante mantengano il loro fenotipo originale, le T-regs espanse sopprimono più efficacemente ed esprimono livelli di FOXP3 più elevati rispetto alle T-regs che non sono andate incontro ad espansione. Utilizzando la stessa tecnica, T-regs funzionali sono state generate de novo ed espanse dal pool delle cellule CD4⁺CD25⁻, una popolazione T cellulare eterogenea principalmente composta di cellule effettrici ma che comprende anche un sottogruppo di linfociti caratterizzati da potenziale regolatorio.

T-regs con specificità antigenica sono state dimostrate nell'animale essere più efficaci rispetto alla loro controparte non antigene-specifica: se tale tipo di cellule rappresenti una migliore e valida opzione in vista di interventi immunoterapeutici anche nell'AIH, è ancora oggetto di ricerca. A tale proposito l'AIH di tipo 2 sarebbe un modello eccellente per tentare di ricostituire la tolleranza verso il self tramite un intervento immunoterapeutico antigene-specifico dal momento che non solo l'autoantigene chia-

ve, il CYP2D6 (40), è noto ma lo sono anche le regioni antigeniche (CYP2D6₂₁₇₋₂₆₀ e CYP2D6₃₀₅₋₃₄₈), targets di risposte immunitarie cellulari B- e T- (CD4 e CD8) mediate (4, 22, 28). La generazione di T-regs che controllano specificamente le risposte immunitarie effettrici dirette contro il CYP2D6, sarebbe determinante nel tentativo di ristabilire l'immunotolleranza nell'AIH di tipo 2, inducendo remissione precoce e allo stesso momento limitando, o addirittura abolendo, il trattamento immunosoppressivo che dovrebbe durare indefinitamente.

Molecular mimicry

La 'molecular mimicry', in cui risposte immunitarie normalmente dirette verso patogeni esterni cross-reagiscono con componenti del self strutturalmente simili, è un altro meccanismo implicato nella causazione del danno autoimmune. Diversi studi hanno dimostrato che l'autoimmunità è un evento comune durante le infezioni croniche da virus dell'epatite B e C, infezioni in cui il 50% dei pazienti diventa sieropositivo per autoanticorpi quali ANA e SMA (41, 42). È anche ben documentato che la positività per gli anticorpi anti-LKM-1 è presente fino al 10% dei pazienti con infezione cronica da virus C e correla con la gravità di malattia e con la presenza di reazioni avverse al trattamento con interferone (43, 44). Queste osservazioni hanno portato ad ipotizzare che le infezioni da virus B e C possano avere un ruolo nell'iniziare il processo autoimmune, nonostante un forte legame tra autoimmunità ed epatite virale sia stato dimostrato solo nel caso del virus C. Gli autoanticorpi LKM-1 sono noti per riconoscere epitopi lineari all'interno della molecola del CYP2D6 (vedi precedente sezione sull'immunità umorale). È di interesse il fatto che la reattività verso CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂, identificato quale epitopo B cellulare immunodominante nell'AIH di tipo 2, essendo riconosciuto dal 93% dei pazienti, è presente anche nel 50% dei pazienti con infezione da virus C positivi per l'anti-LKM-1 (45). I pazienti HCV⁺ ed anti-LKM-1⁺ hanno anticorpi che cross-reagiscono con regioni omologhe dell'HCV (NS5B HCV₂₉₈₅₋₂₉₉₀), del CYP2D6 (CYP2D6₂₀₄₋₂₀₉) e del citomegalovirus (esone CMV₁₃₀₋₁₃₅) (22). Meccanismi di cross-reazione, invocati per spiegare l'emergenza di autoimmunità specifica per il CYP2D6, sono stati suggeriti anche per altre sequenze del CYP2D6 omologhe al virus C e al virus dell'Herpes Simplex (HSV). Due esempi sono rappresentati dalla sequenza 310-324 dell'E1 nell'HCV e la sequenza 156-170 dell'IE175: entrambe sono omologhe alla regione 254-271 del CYP2D6. Dal momento che gli anticorpi anti-LKM-1 reagiscono con regioni del CYP2D6 e cross-reagiscono con regioni omologhe dell'HCV, HSV e CMV, è stato prefigurato un meccanismo a 'multi-hit' per spiegare

la generazione di questi autoanticorpi e quindi anche l'inizio dell'AIH di tipo 2. In questo modello, l'esposizione sequenziale al CMV o al HSV, comuni patogeni virali, può determinare condizioni immunitarie permissive, tramite il priming di una sottopopolazione di cellule T cross-reattive, in un ospite geneticamente predisposto. A seconda sia del grado di priming immunologico, inteso come livello di esposizione, che del grado di suscettibilità genetica (particolarmente a livello del locus dell'HLA e di regioni codificanti componenti 'innate' dell'immunità), una minoranza degli individui periodicamente infettati possono progredire verso la malattia autoimmune. Può darsi allora che un virus insospettato possa contribuire all'origine del processo autoimmune nell'AIH. L'evidenza che tale meccanismo possa effettivamente operare è stata fornita dall'interessante caso di una bambina di 10 anni che ha acquisito l'infezione da virus C dopo trapianto di fegato effettuato per malattia epatica terminale causata dal deficit di $\alpha 1$ antitripsina (46). Due settimane dopo l'infezione da virus C sono comparsi gli anticorpi anti-LKM-1 di classe IgM, seguiti da anti-LKM-1 di classe IgG, un dato che suggerisce l'HCV quale evento scatenante di una risposta autoimmune primaria anti-LKM-1/anti-CYP2D6.

Modelli animali

La ricerca nell'ambito dell'AIH è stata ostacolata dalla mancanza di modelli animali che riproducono fedelmente la malattia umana. Il modello ideale di AIH dovrebbe essere caratterizzato da un evento iniziale ben definito seguito da infiammazione cronica, quindi da fibrosi. Recentemente, la ricerca in quest'area si è principalmente focalizzata su modelli animali di AIH di tipo 2, essendo l'autoantigene in causa in questa condizione noto. Il modello prodotto dal gruppo di Alvarez (47) è basato sull'immunizzazione di topi femmine (background C57BL/6) con un plasmide contenente la regione antigenica del CYP2D6 umano, target degli anti-LKM-1, e della ciclodeaminasi formimino-transferasi, target degli anticorpi anti-liver cytosol 1, un altro marcatore sierologico di AIH di tipo 2 (48), in associazione con la regione terminale del CTLA-4 murino. Questo secondo elemento è stato aggiunto per facilitare l'incorporazione antigenica da parte delle APCs. Un plasmide codificante per l'IL-12, una citochina che induce l'attivazione di risposte cellulari Th1, è stato utilizzato in un set di esperimenti paralleli. Il protocollo prevede immunizzazioni ad intervalli di ogni due settimane, per tre volte. Quando gli autoantigeni e l'IL-12 sono stati utilizzati per rompere lo stato di immunotolleranza, sono comparsi autoanticorpi antigene-specifici; un modesto aumento di transaminasi è stato osservato a 4 e 7 mesi, mentre un infiltrato infiammatorio portale e peri-portale, costituito da cellule T CD4,

CD8 e, in minor misura, cellule B, è stato riscontrato 8-10 mesi dopo la terza immunizzazione. Quando lo stesso protocollo di immunizzazione è stato utilizzato in topi di differente background genetico, è stata osservata o una leggera forma di epatite o assenza di infiammazione, indicando l'importanza del background genetico specifico nell'estrinsecazione della malattia.

Un altro modello di AIH di tipo 2 è quello basato sull'utilizzo di topi transgenici per il CYP2D6, dove l'immunotolleranza viene interrotta usando il vettore Adenovirus-CYP2D6 (49). Mentre necrosi focale degli epatociti è stata osservata sia nei topi trattati con il vettore Adenovirus-CYP2D6 che in quelli trattati solo con l'Adenovirus, solo i primi hanno sviluppato alterazioni istologiche croniche, compresa la fibrosi, un'alterazione quest'ultima presente nell'AIH, anche se comunque non ne rappresenta l'elemento istologico più caratteristico. La lesione istologica epatica è stata vista associata ad una risposta immunitaria specifica per una regione immunodominante del CYP2D6 e ad una risposta T cellulare citotossica nei confronti di cellule targets infettate con il vettore Adenovirus-CYP2D6. Anche se questi due approcci sperimentali forniscono utili informazioni sui possibili meccanismi patogenetici che portano all'AIH di tipo 2, un modello che riproduce fedelmente l'AIH nell'uomo non esiste ancora.

Conclusione

In questa rassegna abbiamo presentato le attuali conoscenze riguardanti i meccanismi patogenetici che portano al danno epatico nell'AIH. Abbiamo inoltre delineato i fattori genetici che predispongono alla malattia, così come i fattori scatenanti che ne portano alla sua estrinsecazione. Le future aree di ricerca nell'AIH comprendono lo sviluppo di modelli animali in grado di riprodurre più fedelmente la malattia umana e, soprattutto, la messa a punto di trattamenti immunoterapeutici volti ad arrestare il danno autoimmune e a ripristinare la tolleranza verso gli auto-antigeni epatici.

References

1. Donaldson PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis.*, 2002; 22: 353-364.
2. Donaldson PT. Genetics of autoimmune and viral liver diseases; understanding the issues. *J. Hepatol.*, 2004; 4: 327-332.
3. Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol. Rev.*, 2000; 174: 250-259.
4. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology*, 2006; 130: 868-882.
5. Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2000; 3: 49-53.

6. Bittencourt PL, Palacios SA, Cancado EL et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms do not confer susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2 in Brazil. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98: 1616-1620.
7. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK et al. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 1999; 117: 645-652.
8. Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y et al. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 2005; 42: 578-584.
9. Yokosawa S, Yoshizawa K, Ota M et al. A genomewide DNA microsatellite association study of Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *Hepatology*, 2007; 45: 384-390.
10. Simmonds MJ, Gough SC. Genetic insights into disease mechanisms of autoimmunity. *Br. Med. Bull.*, 2004; 71: 93-113.
11. Lankisch TO, Strassburg CP, Debray D et al. Detection of autoimmune regulator gene mutations in children with type 2 autoimmune hepatitis and extrahepatic immune-mediated diseases. *J. Pediatr.*, 2005; 146: 839-842.
12. Lankisch TO, Mourier O, Sokal EM et al. AIRE gene analysis in children with autoimmune hepatitis type I or II. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2009; 48: 498-500.
13. Senaldi G, Portmann B, Mowat AP et al. Immunohistochemical features of the portal tract mononuclear cell infiltrate in chronic aggressive hepatitis. *Arch. Dis. Child.*, 1992; 67: 1447-1453.
14. Lobo-Yeo A, Senaldi G, Portmann B et al. Class I and class II major histocompatibility complex antigen expression on hepatocytes: a study in children with liver disease. *Hepatology*, 1990; 12: 224-232.
15. Senaldi G, Lobo-Yeo A, Mowat AP et al. Class I and class II major histocompatibility complex antigens on hepatocytes: importance of the method of detection and expression in histologically normal and diseased livers. *J. Clin. Pathol.*, 1991; 44: 107-114.
16. Vergani GM, Vergani D, Jenkins PJ et al. Lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1979; 38: 16-21.
17. Vergani D, Mieli-Vergani G, Mondelli M et al. Immunoglobulin on the surface of isolated hepatocytes is associated with antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and liver damage. *Liver*, 1987; 7: 307-315.
18. Jensen DM, McFarlane IG, Portmann BS et al. Detection of antibodies directed against a liver-specific membrane lipoprotein in patients with acute and chronic active hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1978; 299: 1-7.
19. McFarlane BM, McSorley CG, Vergani D et al. Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders. *J. Hepatol.*, 1986; 3: 196-205.
20. Ma Y, Gaken J, McFarlane BM et al. Alcohol dehydrogenase: a target of humoral autoimmune response in liver disease. *Gastroenterology*, 1997; 112: 483-492.
21. Muratori L, Parola M, Ripalti A et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane. *Gut.*, 2000; 46: 553-561.
22. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y et al. Cytochrome P450D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1481-1489.
23. Ma Y, Thomas MG, Okamoto M et al. Key residues of a major cytochrome P450D6 epitope are located on the surface of the molecule. *J. Immunol.*, 2002; 169: 277-285.
24. Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo A et al. T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*, 1990; 336: 1527-1530.
25. Wen L, Ma Y, Bogdanos DP et al. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity. *Curr. Mol. Med.*, 2001; 1: 379-389.
26. Lohr H, Manns M, Kyriatsoulis A et al. Clonal analysis of liver-infiltrating T cells in patients with LKM-1 antibody-positive autoimmune chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991; 84: 297-302.
27. Lohr H, Treichel U, Poralla T et al. Liver-infiltrating T helper cells in autoimmune chronic active hepatitis stimulate the production of autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor in vitro. *Clin. Exp. Immunol.*, 1992; 88: 45-49.
28. Longhi MS, Hussain MJ, Bogdanos DP et al. Cytochrome P450IID6-specific CD8 T cell immune responses mirror disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Hepatology*, 2007; 46: 472-484.
29. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J. Clin. Invest.*, 1991; 88: 1370-1378.
30. Longhi MS, Mitry RR, Samyn M et al. Vigorous activation of monocytes in juvenile autoimmune liver disease escapes the control of regulatory T-cells. *Hepatology*, 2009 Jul; 50 (1): 130-42.
31. Nouri-Aria KT, Hegarty JE, Alexander GJ et al. Effect of corticosteroids on suppressor-cell activity in "autoimmune" and viral chronic active hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 307: 1301-1304.
32. Vento S, Hegarty JE, Bottazzo G et al. Antigen specific suppressor cell function in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet*, 1984; 1: 1200-1204.
33. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP et al. Impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J. Hepatol.*, 2004; 41: 31-37.
34. Longhi MS, Ma Y, Mitry RR et al. Effect of CD4+ CD25+ regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *J. Autoimmun.*, 2005; 25: 63-71.
35. Longhi MS, Hussain MJ, Mitry RR et al. Functional study of CD4+CD25+ regulatory T cells in health and autoimmune hepatitis. *J. Immunol.*, 2006; 176: 4484-4491.
36. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004; 22: 531-562.
37. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2003; 4: 330-336.
38. Akbar AN, Taams LS, Salmon M et al. The peripheral generation of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Immunology*, 2003; 109: 319-325.
39. Longhi MS, Meda F, Wang P et al. Expansion and de novo generation of potentially therapeutic regulatory T cells in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008; 47: 581-591.
40. Gueguen M, Meunier-Rotival M, Bernard O et al. Anti-liver kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J. Exp. Med.*, 1988; 168: 801-806.
41. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y et al. Mimicry between the hepatitis B virus DNA polymerase and the antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection. *J. Immunol.*, 1999; 162: 1802-1810.
42. Gregorio GV, Choudhuri K, Ma Y et al. Mimicry between the hepatitis C virus polyprotein and antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis C virus infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 133: 404-413.
43. Bortolotti F, Vajro P, Balli F et al. Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 1996; 25: 614-620.
44. Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut*. 1999; 45: 435-441.
45. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver*, 2001; 21: 225-232.
46. Mackie FD, Peakman M, Yun M et al. Primary and secondary liver/kidney microsomal autoantibody response following infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 1994; 106: 1672-1675.
47. Lapiere P, Djilali-Saiah I, Vitozzi S et al. A murine model of type 2 autoimmune hepatitis: Xenoimmunization with human antigens. *Hepatology* 2004; 39: 1066-1074.
48. Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC et al. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 643-649.
49. Holdener M, Hintermann E, Bayer M et al. Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 1409-1422.

EDEMA EMORRAGICO ACUTO DEL LATTANTE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

Antonio Augusto Niccoli, Maria Serena Castellani, Eleonora Gerardini,
Paola Fioretti, Giuseppe Castellucci*

U.O. Pediatria Ospedale "San Matteo degli Infermi", Spoleto (ASL 3)

*Direttore della Struttura Complessa di Pediatria ASL 3 Umbria

Introduzione

L'Edema Emorragico Acuto dell'Infanzia (EEAI) è una rara condizione clinica descritta per la prima volta negli Stati Uniti da Snow nel 1913. Le successive osservazioni avvenute in Europa hanno portato a definirla come "Sindrome di Finkelstein", "Sindrome di Seidlmayer" o "Porpora a coccarda post-infettiva della prima infanzia".

Si caratterizza dall'associazione di porpora (spesso a coccarda) ed edema infiammatorio degli arti e del volto e rappresenta una varietà acuta benigna di vasculite leucocitoclastica che interessa pressoché esclusivamente bambini della prima infanzia (2-60 mesi con picco a 11 mesi). In letteratura sono stati descritti attualmente 294 casi (1, 2).

L'esiguità della segnalazioni potrebbe riflettere la sua bassa incidenza ovvero il mancato riconoscimento dell'EEAI, considerata da taluni come una variante della Porpora di Schönlein-Henoch (PSH) (3, 4).

Caso clinico

Il piccolo bambino, 21 mesi, è giunto alla nostra osservazione per la comparsa da meno di 24 ore, di lesioni ecchimotico-purpuriche agli arti inferiori e superiori ed ai padiglioni auricolari.

Da circa 48 ore presentava rialzo febbrile ed intensa iperemia faringo-tonsillare per i quali il PLS aveva avviato la terapia antibiotica con Amoxicilina protetta.

Al momento del ricovero, il bambino si presentava in buone condizioni cliniche generali, TC 37,3°C. All'esame obiettivo evidenti lesioni purpuriche con aspetto a coccarda localizzate agli arti inferiori, ai glutei, agli arti superiori ed a livello dei padiglioni auricolari bilateralmente, con risparmio del tronco. Era presente edema del dorso dei piedi (Figg. 1 A-E). Intensa iperemia faringo-tonsillare. Nulla di rilievo all'obiettività cardio-respiratoria ed addominale.



Figura 1 A-C



Figura 1 D-E

Gli esami ematobiochimici hanno messo in evidenza un aumento della proteina C reattiva (3,75 mg/dl, vn: 0-0,75), un modesto aumento della VES (27 mm/h), con normali: il profilo ematologico, l'assetto emocoagulativo, le frazioni del complemento e le immunoglobuline sieriche. All'esame delle urine non erano presenti microematuria, né altri dati patologici.

E' stata continuata la terapia antibiotica iniziata a domicilio ed aggiunto un anti-istaminico per la presenza di prurito; il piccolo è sfebbrato in prima giornata di ricovero, non sono comparse ulteriori lesioni purpuriche.

Le condizioni generali e l'evoluzione clinica hanno consentito la dimissione in terza giornata. Ai successivi controlli non sono stati evidenziati segni e sintomi di nuova insorgenza; le lesioni vasculitiche sono scomparse nell'arco di 4 settimane.

Discussione

L'EEAI interessa generalmente bambini di età inferiore ai due anni; si verifica prevalentemente nei mesi invernali, spesso associata o preceduta da infezioni delle vie aeree. Infatti in oltre il 50% dei casi l'anamnesi dei soggetti con EEAI risulta positiva per infezione di recente insorgenza (i microor-

ganismi sospettati di avere un ruolo scatenante, sono: Streptococchi beta emolitico, viridans, pneumoniae, Stafilococchi, Mycoplasmi, Micobatteri, Herpesvirus, Adenovirus, Coxsackievirus B4), assunzione di farmaci (analgesici come noramidopirina, salicilati, paracetamolo, gli antibiotici fra cui le cefalosporine, la teofillina e gli anti-istaminici), e/o vaccinazioni (3, 4).

La clinica si caratterizza per il notevole contrasto fra le manifestazioni cutanee acute, talvolta drammatiche e le buone condizioni generali di questi bambini. E' presente porpora a livello degli arti e del volto, caratterizzata da elementi eritemato-edemato-purpurici, con aspetto a medaglione, a coccarda, a rosetta, isolate oppure confluenti a formare chiazze estese, con aspetto nummulare o a margini policiclici; edema infiammatorio delle estremità e di alcuni distretti cefalici (palpebre ed orecchie). Tali lesioni sono più grandi (10-50 mm) rispetto a quelle della PSH. Altre manifestazioni dermatologiche occasionali sono rappresentate da ulcerazioni necrotiche a livello di orecchie, ginocchia, cute sovramalleolare e da bolle emorragiche, orticaria e lesioni purpuriche della mucosa orale. Raro è il coinvolgimento viscerale. Le artralgie sono eccezionalmente descritte, come pure i disturbi gastro-intestinali quali vomito e dolori addominali. L'eventuale coinvolgimento renale, caratterizzato da proteinuria o ematuria microscopica, si è sempre rivelato transitorio. Il decorso della EEAI è sostanzialmente favorevole, con risoluzione spontanea e completa in 1-4 settimane. L'EEAI deve essere differenziata dalla porpora meningococcica, dalle altre porpore da causa infettiva e dalle altre manifestazioni cutanee pediatriche caratterizzate da aspetti a coccarda, quali eritema polimorfo, l'orticaria, la cellulite eosinofila di Wells (5). Va inoltre considerata in diagnosi differenziale la malattia di Kawasaki. Saraclar e coll. sostengono che i meccanismi immunopatogenetici in gioco nella EEAI e nella PSH sono differenti. I depositi di IgA nella parete vascolare, una costante della PSH, sono stati documentati solo nel 30% dei casi di EEAI. I depositi vascolari contenenti C1q, presenti nella EEAI, mancano invece nella PSH. Tuttavia Maleville e Taïeb in uno studio condotto su 10 casi di EEAI hanno confermato la descrizione delle caratteristiche distintive dell'EEAI, ma hanno anche dimostrato l'esistenza di forme intermedie di EEAI e PSH. L'esistenza di tali forme overlap inducono a sostenere che l'EEAI e la PSH rappresentano due condizioni cliniche distinte nell'ambito delle vasculiti leucocitoclastiche (6).

Non esistono alterazioni laboratoristiche significative o specifiche in corso di EEAI. Il laboratorio mostra un incremento degli indici infiammatori (VES, Pcr e alfa2-globuline), leucocitosi. Normali i livelli delle frazioni del complemento. Non è stato riportato un aumento delle IgA sieriche, a differenza di quanto avviene nella PSH dove si rile-

va nel 50-60% dei casi (7). Le anomalie urinarie riportate sono microematurie e proteinuria invariabilmente transitorie (8).

Dal punto di vista istopatologico si osserva la presenza di una tipica vasculite leucocitoclastica, che interessa i piccoli vasi in particolare capillari e venule post-capillari del derma (superiore e medio) caratterizzata da scarso infiltrato perivascolare di cellule polimorfonucleate (con preponderanza di leucociti neutrofili), linfociti ed eritrociti (9). Con l'immunofluorescenza diretta si evidenzia la presenza di depositi di C3 e fibrinogeno a livello della parete dei vasi dermici e/o attorno a questa. In un terzo dei casi si osservano depositi di IgA e di IgG nel 20% dei casi, IgM nell'80%. Sono inoltre presenti depositi di C1q. L'assenza, o comunque l'infrequente riscontro, di depositi di IgA, può essere di ausilio nella diagnosi differenziale fra EEAI e PSH.

Conclusioni

La diagnosi di EEAI è essenzialmente clinica; i dati di laboratorio non sono suggestivi, tuttavia una biopsia cutanea potrebbe evidenziare una vasculite dei piccoli vasi leucocitoclastica.

Non esiste un trattamento specifico per questa forma di porpora, infatti sono stati utilizzati di volta in volta, cortisonici, anti-istaminici, antibiotici in base al quadro clinico presentato (10, 11).

In ogni caso è importante rassicurare i genitori sulla benignità della patologia. Nei casi descritti in letteratura, sebbene esigui e con follow-up non superiore ad un anno, non si sono verificati né recidive, né interessamento renale (12).

Bibliografia

1. Caputo R, Gelmetti G. Infantile acute hemorrhagic edema. In: Pediatric Dermatology. Elsevier Science BV, Amsterdam, 1995; 157-158.
2. Deraeve L. Acute hemorrhagic edema of infancy. JEADV, 1995; 5 (Suppl. 1): S25.
3. Saraclar J, Tinaztepe K, Adalioglu G, Tuncer A. Acute hemorrhagic edema of infancy (AIHE) - A variant of Henoch-Schönlein purpura or a distinct clinical entity? J. Allergy Clin. Immunol., 1990; 86: 473-483.
4. Ince E, Mumcu Y, Suskan E, Yalcinkaya F et al. Infantile acute hemorrhagic edema: a variant of leucocytoclastic vasculitis. Pediatr. Dermatol., 1995; 13 (3): 223-227.
5. Vermeer MH, Stoof TJ, Koziel MM, Blom DJ et al. Acute hemorrhagic edema of childhood and its differentiation from Henoch-Schönlein purpura. Ned Tijdschr Geneesk., 2001; 145: 834-839.
6. Legrain V, Lejean S, Taïeb A, Guillard JM et al. Infantile acute hemorrhagic edema of skin: study of ten cases. J. Am. Acad. Dermatol., 1991; 24: 17-22.
7. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore), 1999 Nov; 78 (6): 395-409.
8. Yona A, Gillis D, Wasserman D, Haimov-Kochman R. Henoch-Schönlein purpura in infants. Pediatrics, 1993; 92: 865-867.
9. Fiore E, Rizzi M, Ragazzi M et al. Acute hemorrhagic edema of young children (cockade purpura and edema): a case series and systematic review. J. Am. Acad. Dermatol., 2008; 59: 684-695.
10. Sites LY, Woodmansee CS, Wilkin NK, Hanson JW, Skinner RB jr, Shimek CM. Acute hemorrhagic edema of infancy: case reports and review of literature. Cutis, 2008; 82: 320-324.
11. Bucher B, Fiore E, Bernasconi M et al. Childhood Henoch-Schönlein syndrome - common and uncommon features, complications, Finkelstein-Seidlmayer variant and management. Ther. Umsch., 2008; 65: 269-277.
12. Rabach I, Badina L, Lazzarini M, Longo G. Edema e rash. Medico e Bambino, 2008; 27: 325-326.



Futuro Prossimo / Futuro Remoto Eventi-Convegni-Congressi Pediatrici

65° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria (SIP)

Padova, 27-30 novembre 2009

Segreteria Organizzativa:

Biomedica srl

Via L. Temolo, 4 - 20126 Milano

Tel. 02.45498282

Il Corso Residenziale:

"Il Pediatra ospedaliero ed il bambino con patologia grave.

L'insufficienza respiratoria in Pediatria"

Roma, 3-4 dicembre 2009

Segreteria Organizzativa:

Center comunicazione & congressi

Via G. Quagliariello, 27 - 80131 Napoli

Tel. 081.19578490

XIII Giornate Pediatriche Normanne

"Problematiche in Pediatria e Neonatologia: i bambini, protagonisti del futuro"

XX Convegno Nazionale del Gruppo di Studio di Nefrologia della SIN

Aversa, 11-12 dicembre 2009

Segreteria Organizzativa:

StudioEsse eventi • comunicazione

Via V. Emanuele III, 72 - 81031 Aversa

Tel. 081.8904040

Il Bambino, l'Ospedale ed il Territorio: quello che si fa e quello che si dovrebbe fare

Monopoli (Bari), 28-29 maggio 2010

Centro Congressi Porto Giardino



INDAGINE EPIDEMIOLOGICA SUI RICOVERI NELLA REGIONE MARCHE PER INFEZIONE DELLE BASSE VIE RESPIRATORIE DA VRS E FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI

Roberta Piccinini, Maura Mastrocola, Paolo Francesco Perri, Antonio Carlucci*

Unità Operativa di Pediatria-Neonatologia, Ospedale di Macerata

*Dipartimento Materno-Infantile, Ascoli Piceno

Introduzione

Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è un virus ad RNA dotato di envelope ed il cui genoma codifica per 10 proteine fra cui le proteine F e G, coinvolte nei processi di infezione causati dal virus stesso.

Uno degli aspetti più caratteristici dell'infezione da VRS è la sua natura stagionale ed in Italia il periodo epidemico va dal mese di ottobre a quello di aprile. Il VRS è implicato nel 90% delle infezioni respiratorie durante il picco stagionale e nel 60% delle stesse durante l'intera stagione epidemica (Fig. 1).

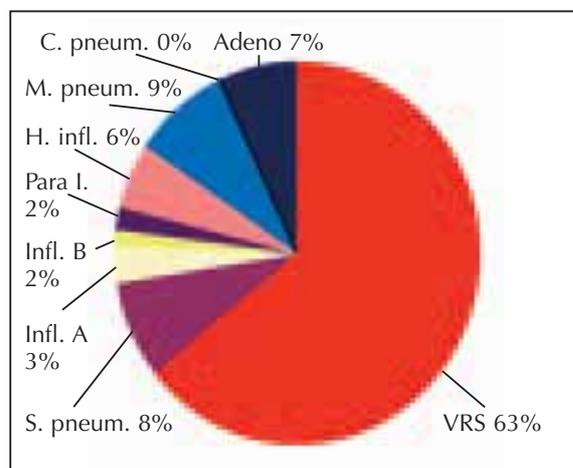


Figura 1.

Il 50% dei bambini è colpito dal VRS entro il primo anno di vita e la quasi totalità dei bambini contrae l'infezione entro i due anni di età. L'infezione da VRS, inizialmente si manifesta sotto forma di banale raffreddore. Quando la malattia è circoscritta alle alte vie respiratorie, i sintomi si risolvono spontaneamente entro 4-7 giorni dall'insorgenza, ma nel 20-40% dei casi, l'infezione si propaga alle basse vie aeree, provocando frequentemente l'insorgenza di bronchiolite o broncopolmonite con un significativo livello di morbilità e mortalità (1).

I bambini che sono a più alto rischio di sviluppare gravi manifestazioni cliniche, sono i neonati prematuri, quelli di basso peso neonatale, quelli con displasia broncopolmonare e cardiopatie congenite (2, 3). Attualmente si ritiene che siano ad alto rischio anche i bambini affetti da altre patologie quali malattie neuromuscolari, fibrosi cistica, deficit immunitari importanti (4).

Queste categorie di pazienti hanno una probabilità significativamente più elevata di richiedere un ricovero ospedaliero o di sviluppare forme così gravi per cui sono necessarie cure intensive.

Obiettivo

La presente indagine epidemiologica condotta nella Regione Marche ha lo scopo di valutare le ospedalizzazioni per infezione da VRS nei bambini di età inferiore ai due anni, individuando le caratteristiche locali di periodicità, durata e gravità di questa infezione, in relazione alla presenza o assenza di determinati fattori di rischio nella popolazione studiata.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra novembre 2007 e aprile 2008 sono stati reclutati 150 bambini di età inferiore ai due anni, di cui 58 femmine (38,7%) e 92 maschi (61,3%), ricoverati per infezioni delle basse vie respiratorie nei reparti di Pediatria di undici su tredici Ospedali marchigiani, che hanno partecipato allo studio, e nell'unico reparto di Rianimazione Pediatrica (RP) della Regione.

Al momento del ricovero, per ogni bambino è stata compilata una scheda contenente informazioni riguardo la data del ricovero, l'età, il sesso, il peso, l'età gestazionale alla nascita, l'ordine di genitura, il tipo di allattamento e la presenza di condizioni aggravanti quali cardiopatie e broncodispla-

sia. Sono state raccolte, inoltre, informazioni riguardo al contesto familiare: componenti il nucleo familiare (numero), presenza di fratelli maggiori (numero), di fumatori in famiglia e di familiarità per allergia.

Per ogni paziente è stata anche segnalata l'eventuale esecuzione di profilassi con Palivizumab.

Da un punto di vista diagnostico è stato effettuato ad ogni bambino ricoverato un test rapido per VRS (test cromatografico) mediante prelievo di campione dal muco naso-faringeo. Il kit è stato fornito gratuitamente e distribuito a tutti gli Ospedali, così da avere un medesimo test diagnostico ed uniformare la metodica di prelievo. Qualora effettuata, la ricerca eziologica per altri agenti patogeni, è stata riportata.

Come indicatori della gravità dell'infezione sono stati scelti i giorni totali di ricovero in pediatria, quelli di ossigenoterapia, quelli di eventuali ricoveri in rianimazione pediatrica, di ventilazione meccanica e la segnalazione di eventuali decessi.

L'elaborazione statistica è stata effettuata con metodi non parametrici (Chi-quadro per trend).

Risultati

Nella nostra casistica di 150 bambini, 58 femmine (38,7%), 92 maschi (61,3%), ripartiti per 3 fasce di età (< 3 mesi: 61 pazienti, 3-6 mesi: 28 pazienti, > 6 mesi: 61 pazienti), 136 soggetti hanno eseguito il test per il VRS; complessivamente sono stati individuati 49/136 soggetti positivi al VRS (36,7%) di cui 26/57 (45,6%) nel gruppo < 3 mesi, 10/24 (41,6%) in quello 3-6 mesi e 13/53 (24,5%) nel gruppo > 6 mesi (Fig. 2).

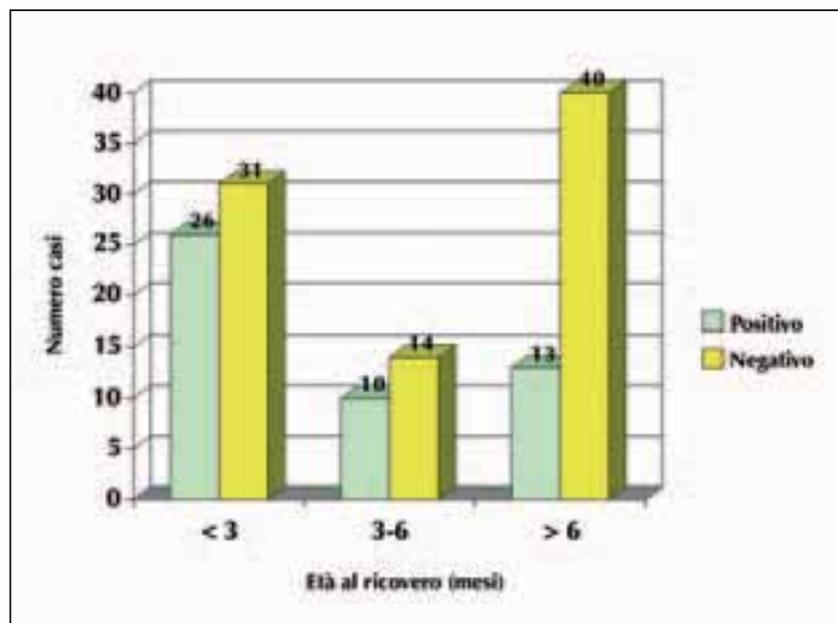


Figura 2. Distribuzione del test VRS in relazione all'età del ricovero.

L'incidenza dei ricoveri per infezioni delle basse vie respiratorie (compresa quella da VRS), nella realtà marchigiana, è stata maggiore nei mesi di febbraio/marzo (Fig. 3), con un rapporto VRS+/VRS- più alto a marzo-aprile e più basso nel mese di novembre.

La distribuzione dei ricoveri per infezione da VRS, in base ai fattori di rischio (prematrità, basso peso alla nascita, broncodisplasia, cardiopatia), ha evidenziato che:

1. la frequenza di casi VRS positivi nei prematuri (< 37 settimane) è stata del 31% (4/13); questa categoria di soggetti ha rappresentato il 10,3% dei ricoveri totali, percentuale alta se si considera la prevalenza dei prematuri sul totale dei nati;
2. tra i bambini con peso neonatale < 2.500 gr (11% dei ricoveri: anche in questo caso numeri superiori rispetto ai dati di prevalenza sull'intera popolazione neonatale) i casi positivi per il VRS sono stati il 25% (4/16).

Sul totale dei ricoveri i cardiopatici (9 casi, di cui due VRS+) e i bambini con broncodisplasia (2 casi, di cui uno VRS+) hanno rappresentato rispettivamente il 6% e l'1,3%.

Per quanto riguarda la gravità della patologia respiratoria da VRS rispetto ad altre eziologie, l'unico dato statisticamente significativo è stato quello del fabbisogno supplementare di ossigeno: $1,4 \pm 2,0$ giorni di O_2 terapia per i VRS- e $2,0 \pm 2,5$ per i VRS+ ($p=0,05$), mentre gli altri parametri utilizzati hanno mostrato differenze non rilevanti (giorni di ventilazione meccanica: $0,17 \pm 1,01$ per i VRS- e $0,28 \pm 1,03$ per i VRS+; giorni di ricovero: $5,1 \pm 2,8$ per i VRS- e $5,7 \pm 2,6$ per i VRS+).

Non sono emersi altri fattori di rischio legati al VRS e, a differenza di quanto riportato in letteratura, nel nostro lavoro l'allattamento al seno non ha costituito un fattore protettivo nei confronti dell'infezione e della sua espressione.

Tra i casi più gravi, che hanno richiesto ricovero in unità di Terapia Intensiva (cinque in tutto), solo due erano VRS positivi, nessun bambino era prematuro, di basso peso neonatale o con broncodisplasia e soltanto uno era affetto da cardiopatia, ma con un'eziologia batterica dell'infezione respiratoria.

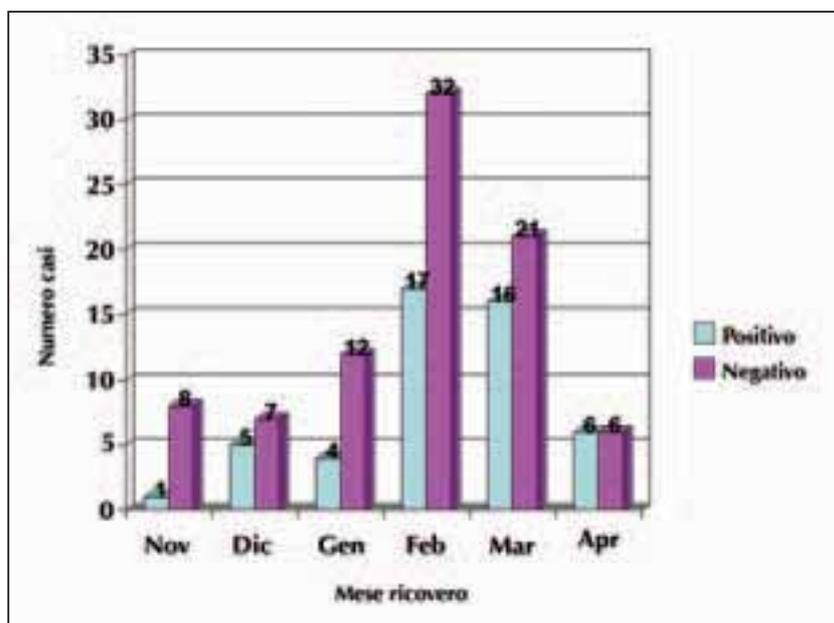


Figura 3. Distribuzione del test VRS.

Conclusioni

La peculiarità del nostro studio è stata quella di aver adottato una metodica omogenea per la rilevazione diagnostica dell'infezione da VRS, ottenendo una migliore confrontabilità dei risultati.

Come in letteratura, anche nella nostra casistica emerge che il picco di incidenza dell'infezione da VRS cade nei mesi di febbraio-marzo; la categoria di bambini < 3 mesi è la più colpita e, tra i soggetti che hanno richiesto il ricovero, è quella più rappresentata. Nella distribuzione dei casi per sesso c'è una lieve prevalenza dei maschi. La prematurità (non è stata fatta una suddivisione per classi di età gestazionale per l'esiguo numero dei prematuri presenti nel campione) e il basso peso neonatale, invece, hanno dimostrato essere fattori predisponenti ad aumentato rischio di ricovero, in generale, per tutte le infezioni delle basse vie respiratorie. Tutti questi risultati sono sovrapponibili a quelli di indagini epidemiologiche precedenti condotte a livello nazionale (5, 6), mentre l'analisi di altri fattori di rischio (l'ordine di genitura, numero di componenti il nucleo familiare, numero di fratelli maggiori, presenza di fumatori in famiglia e di familiarità per allergia) non ha mostrato differenze significative nelle due popolazioni studiate (VRS positivi/VRS negativi), come invece spesso emerge dalla letteratura, con addirittura la sorpresa del dato riguardo all'allattamento al seno che non è risultato essere fattore protettivo nei confronti dell'infezione da VRS (7).

Da ultimo il nostro lavoro ha fatto emergere, comunque, una mancanza di univocità dei criteri di definizione della gravità dell'infezione da VRS (per i quali si rimanda al lavoro pubblicato sulla Rivi-

sta Italiana di Emergenza Urgenza Pediatrica, n° 1 settembre 2005) (8), infatti si è notata una diversa propensione al ricovero e alla durata della degenza per bronchiolite e infezione delle basse vie respiratorie tra i vari Centri pediatrici delle Marche, a volte non corrispondente alla reale espressione clinica della malattia: nei Centri, infatti, in cui i ricoveri sono stati di maggior numero e/o di maggior durata si è registrata una percentuale più bassa di casi gravi e/o di soggetti a rischio (assenza di fabbisogno di O₂, esiguo numero di bambini < 3 mesi). Da qui si rende evidente la necessità di uniformare il più possibile i percorsi assistenziali e non solo per dare più attendibilità agli studi epidemiologici!

Hanno collaborato: Caferrì M (Fermo), De Benedictis F (Ancona), Filomeni N (Urbino), Franchi G (Fano), Gaetti MT (Jesi), Grassi R (Fabriano), Migliozzi L (Senigallia), Nori P (Civitanova Marche), Pagni R (Ancona, Rianimazione Pediatrica), Rosini A (San Severino).

Bibliografia

1. Salice P. Il Virus Respiratorio Sinciziale nel bambino cardiopatico. Rapporti clinici. Periodico di informazione scientifica, n° 2, 2008.
2. Tissing WJE, van-Steensel-Moll HA, Offringa M. Risk factors for mechanical ventilation in respiratory syncytial virus infection. Eur. J. Pediatr., 1993; 152: 125-127.
3. Hall CB, Geiman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas GR Jr. Respiratory syncytial virus infections within families. N. Engl. J. Med., 1976; 294 (8): 414-9.
4. Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3.308 infants and young children, 1991 to 2002. Pediatr. Infect. Dis. J., 2004; 23 (5): 418-23.
5. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, Merolla R, Zuccotti V, Salvioli GP and the Investigators RADAR study group. Epidemiological survey on Italian infants hospitalized with lower respiratory tract infections: role of Respiratory Syncytial Virus. Pulmonol., 2002; 33: 458-64.
6. Lanari M, Rossi GA, Merolla R and the RADAR Study Group. High risk of nosocomial-acquired VRS infection in children with congenital heart diseases. J. of Pediatrics, 2004; 145: 140.
7. Lanari M. Lo score Europeo e i fattori di rischio per infezione grave da VRS in Italia. Atti del 2° Convegno Nazionale esperti a confronto. Il Virus Respiratorio Sinciziale: dal laboratorio alla pratica quotidiana. Settembre 2007; 28-9.
8. Rivista Italiana di Emergenza Urgenza Pediatrica, n° 1 settembre 2005.

IL BOTULISMO INFANTILE: UNA DIAGNOSI COMPLESSA

Emilio Franzoni, Grazia Gabriella Salerno, Morena Monti, Caterina Garone, Daniela Brunetto, Viola Valenti, Valentina Marchiani, Ilaria Cecconi, Luisa Iero, Filomena Moscano
U.O. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Introduzione

L'infezione da spore di *Clostridium botulinum* è responsabile di quattro tipi distinti di malattie umane: botulismo da ingestione di cibo, da ferite, colonizzazione dell'intestino dell'adulto e botulismo infantile.

Il botulismo infantile è stato descritto per la prima volta nel 1976 negli USA. Da allora è stata riconosciuta come la forma di botulismo più frequentemente segnalata.

A tutt'oggi sono stati registrati oltre 1.300 casi di botulismo infantile nel mondo di cui il 90% negli USA.

Tuttavia le caratteristiche cliniche ed infettive di questa malattia alimentare, in aggiunta alla scarsa informazione sull'argomento, possono portare alla sottovalutazione del rischio sanitario, pregiudicando ogni possibile azione di prevenzione. L'attenzione rivolta a questa malattia da parte della comunità scientifica e dei professionisti della Sanità è ancora troppo marginale. È fondamentale fare una diagnosi e un trattamento precoci, in quanto molti dei bambini affetti possono andare incontro rapidamente a insufficienza respiratoria. Il riconoscimento tempestivo e una buona terapia di supporto rendono ottima la prognosi.

Caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di sesso maschile, nato a termine, con adattamento neonatale nella norma e nessuna problematica segnalata in epoca prenatale. È stato alimentato esclusivamente con il latte materno, con suzione valida e buon accrescimento staturale-ponderale. Dal punto di vista psicomotorio, è stata segnalata una buona reattività agli stimoli ambientali, sorriso sociale ed una motricità spontanea simmetrica ed adeguata. All'età di 2 mesi, il bambino ha manifestato un'improvvisa difficoltà ad alimentarsi, gemito respiratorio e stato di ipotonia e iporeattività ingravescente. All'arrivo in pronto soccorso pediatrico, i genitori segnalavano stipsi da qualche giorno e sindrome influenzale nei fratellini. Nelle ore successive, il bambino ha presentato una progressiva compromissione dello stato di coscienza fino ad uno stato comatoso ed insufficienza respiratoria, per cui è stato intubato e ventilato meccani-

camente. La radiografia del torace mostrava un addensamento parenchimale in sede retrocardiaca basale sinistra, per cui la prima ipotesi diagnostica si riferiva a insufficienza respiratoria con broncopolmonite bilaterale. Nei giorni successivi, sebbene il piccolo si mantenesse apiretico e si evidenziasse la rapida risoluzione del quadro radiologico polmonare, non mostrava capacità di divezzamento dall'assistenza respiratoria. Anche dal punto di vista neurologico, il quadro mostrava un progressivo globale peggioramento per:

- stato saporoso con scarsa reazione agli stimoli tattili, dolorifici e termici,
- ipotonia generalizzata marcata, soprattutto al collo e al capo,
- iporeflessia rotulea, AASS ed AAIL ipoeccitabili,
- assenza del riflesso di suzione e del riflesso oculo-cefalico,
- fontanella estroflessa,
- media midrasi fissa,
- dermatografismo rosso evidente.

Dal punto di vista diagnostico le ipotesi formulabili erano diverse: infezioni (sepsi, meningiti), avvelenamento o intossicazione, disordini elettrolitici, errori congeniti del metabolismo, malattie neuromuscolari, encefaliti del tronco.

Sono state eseguite pertanto indagini strumentali e laboratoristiche al fine di identificare l'eziologia del quadro clinico (Tab. 1).

I risultati delle indagini propendevano per due ipotesi diagnostiche:

- Difetto del Ciclo dell'urea per la presenza di valori oscillanti di ammonio.
- Deficit di Piruvato deidrogenasi per la presenza di una riduzione dell'attività enzimatica su muscolo.

È stata pertanto dapprima instaurata una dieta ipoproteica con integrazione calorica, senza significative variazioni del quadro clinico e in seconda battuta in attesa di una conferma del difetto di PDH sia su muscolo (ad un seconda valutazione eseguita per conferma) che su cute, terapia con tiamina, con apparente beneficio.

Dopo 37 giorni di ricovero il piccolo iniziava un lento e progressivo miglioramento; erano evidenti movimenti spontanei ed apertura degli occhi, con pupille isocoriche ed isocicliche, fotoreagenti; riflesso

oculocefalico presente, torpido e ciliare; presente anche ammiccamento. Compariva anche la motilità spontanea ai 4 arti prevalente a destra, finalistica; presente anche la suzione e buona attività respiratoria spontanea che ha permesso il weaning respiratorio e l'estubazione del paziente. Nei mesi successivi ha continuato ad avere un progressivo miglioramento dal punto di vista neurologico, motorio e relazionale.

Se dal punto di vista clinico il quadro appariva risolto, dal punto di vista eziologico tuttavia i risultati delle indagini successive non confermavano le prime due ipotesi diagnostiche.

Da un ulteriore approfondimento anamnestico, è emerso che era abitudine dei genitori bagnare la tetraedra nel miele, prodotto artigianalmente, per consolare il piccolo. Il miele rappresenta la fonte di in-

tossicazione principale di spore di Clostridium botulinum nei bambini con età inferiore ad un anno e la negatività degli accertamenti su sangue e feci non esclude la diagnosi, che resta principalmente basata sulla clinica.

Alla dimissione, avvenuta dopo 4 mesi di degenza, il piccolo era in buone condizioni cliniche generali: si alimentava regolarmente, sorrideva, riusciva ad allineare capo e tronco, persisteva solo una lieve stipsi. Pertanto, per la sintomatologia d'esordio e l'evoluzione clinica, si è posta diagnosi di botulismo infantile. Il follow-up del bambino, attualmente di 5 anni, ha evidenziato uno sviluppo psicomotorio adeguato all'età e l'assenza di alcuna sintomatologia neurologica o clinica generale correlabile all'evento, confermando pertanto l'ipotesi diagnostica formulata.

Tabella 1
INDAGINI ESEGUITE

Neuroimaging	Ematochimici generali	Metaboliche
SPECT cerebrale: nessun elemento patologico.	Da segnalare: LDH: 808 U/L (230-460 U/L); CPK: 643 U/L (0-195 U/L).	Emogasanalisi: nella norma.
RM: lieve assottigliamento del corpo calloso, accentuazione degli spazi liquorali periferici, modica dilatazione ventricolare sopratentoriale, cisti leptomeningee in sede temporale bilaterale più evidenti a sinistra.	Ricerche microbiologiche per i principali virus e batteri su sangue, liquor, urine ed aspirato faringeo: nella norma.	Esame chimico-fisico del liquor: nella norma.
	Esami tossicologici su sangue, urine e latte materno: nella norma.	Ammonio: valori oscillanti da 20 a 95 (v.n. 11-35).
Neurofisiologiche	Altre indagini	Ac. lattico: valori oscillanti dal range di normalità a 24 (v.n. 9-18).
EEG: componenti lente diffuse.	Visita cardiologica ed ecocardiografia: nella norma.	Enzimi della catena respiratoria su omogenato di muscolo: Complesso I NADH CoQ1: 12,3 (13-24); SDH: 9,5 (10,7-17,4).
FOO: quadro compatibile con subatrofia ottica.		Complesso della PDH su omogenato di muscolo: riduzione dell'attività.

Epidemiologia

Il botulismo infantile colpisce soprattutto i bambini di età compresa tra le sei settimane e i nove mesi, con un picco di incidenza tra i due e i tre mesi e il 90% dei casi interessa bambini di età inferiore ai sei mesi.

Negli Stati Uniti vengono diagnosticati il 90% dei casi di botulismo infantile nel mondo. Viene stimato infatti che si verificano ogni anno negli Stati Uniti più di 250 casi e che molti non vengano riconosciuti. Quasi il 50% di tutti i casi vengono riportati in California. Fuori dagli Stati Uniti il botulismo infantile è più raro e tende a presentarsi nei Paesi in cui è frequente anche il botulismo da ingestione di cibo. In Europa i Paesi più interessati sono Italia, Spagna, Gran Bretagna, Francia e Germania; altri casi sono stati riportati in Giappone, Australia e Argentina. In Italia, tra il 1984 e il 2005, sono stati segnalati 23 casi di botulismo infantile di cui

il 50% all'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

Le principali sorgenti riconosciute di contaminazione da spore di Clostridium botulinum sono il terreno, la polvere delle abitazioni e il miele. L'esposizione ambientale a zone rurali o il fatto di avere i genitori che lavorano a contatto con il terreno rappresentano importanti fattori di rischio di botulismo infantile. L'ingestione di spore non è condizione sufficiente allo sviluppo di questa patologia; tra le cause concomitanti viene attribuita una particolare importanza alle caratteristiche della flora intestinale, soprattutto quando modificata dall'uso di antibiotici, alle anomalie della secrezione intestinale e alle alterazioni della risposta immunitaria. Il ruolo dell'allattamento materno è controverso: alcuni ritengono che aumenti il rischio di infezione, altri invece che protegga dalla contaminazione. Si è visto che vi è una maggiore incidenza di botulismo nei bambini allattati al seno, ri-

spetto a quelli nutriti artificialmente; d'altra parte nei bambini allattati naturalmente l'infezione evolve in maniera più benigna, grazie alla protezione offerta dalle componenti immunologiche (leucociti, lattoferrina, lisozima, complemento ed immunoglobuline secretorie A) e alla possibile presenza di anticorpi specifici anti-clostridio; invece nei bambini alimentati artificialmente l'andamento clinico assume più frequentemente un andamento grave e infausto. Inoltre si ricorda la differente composizione della flora microbica intestinale in neonati allattati al seno, differenza che può influenzare la germinazione e la moltiplicazione delle spore ingerite. Oltre a *Clostridium botulinum*, anche *Clostridium baratii* e *Clostridium butyricum* sono stati riconosciuti come agenti eziologici di botulismo infantile.

I clostridi producono sette tipi di neurotossine denominati con le lettere A-G, ma la maggior parte dei casi di botulismo infantile sono causati dalle tossine tipo A e B. Le spore ingerite germinano e colonizzano il colon con conseguente produzione di tossine; queste ultime si legano irreversibilmente ai recettori presinaptici colinergici dei nervi motori, in corrispondenza della giunzione neuromuscolare, vengono successivamente internalizzate e bloccano il rilascio di acetilcolina.

Clinica

I segni clinici classici comprendono stipsi, anomalie dei nervi cranici, ipotonia, iporefflessia e difficoltà respiratoria. La stipsi è il sintomo prodromico che tende a precedere di alcuni giorni gli altri. La paralisi discendente è l'evento immediatamente successivo e coinvolge dapprima la testa. Il blocco colinergico, oltre alla giunzione neuromuscolare, colpisce anche il sistema nervoso autonomo, causando una debolezza motoria discendente e simmetrica, e una paralisi flaccida con disfunzione autonoma progressiva, che procede dai nervi cranici al tronco, alle estremità e da ultimo al diaframma (floppy baby). Altri segni precoci caratteristici sono la suzione inefficace, pianto debole, movimenti spontanei diminuiti, irritabilità e letargia. Frequentemente si notano: pupille midriatiche fisse o poco reattive, ptosi, perdita del riflesso del vomito, scialorrea, riflesso corneale e oculo-vestibolare ridotto o assente. Gli ultimi sintomi a manifestarsi sono la riduzione della capacità motoria e la perdita dei riflessi tendinei. I ROT possono essere diminuiti o invariati. Di solito il bambino è apiretico. Frequenti complicazioni sono rappresentate da polmoniti secondarie e da stenosi subglottidea.

Su base clinica la diagnosi è alquanto complessa e richiede di applicare un numero elevato di prove differenziali per escludere infezioni, avvelenamenti e intossicazioni, disordini metabolici, malattie neuromuscolari, malattie cromosomiche, malformazioni cerebrali, trauma cranico, malattie cerebrovascolari, alterazioni metaboliche (Tab. 2).

Diagnosi

La diagnosi definitiva si ottiene solo mediante l'isolamento della tossina di *Clostridium botulinum* nel sangue o nelle feci. Ai fini informativi è necessario che la ricerca del clostridio sia estesa anche ai campioni di suolo, miele e altri cibi con i quali il paziente è venuto a contatto, in modo da risalire, quando possibile, alla fonte di infezione. In aggiunta l'elettromiografia può supportare una diagnosi precoce; tuttavia, potendo essere normale nelle fasi iniziali, sarebbe opportuno effettuare valutazioni seriate, iniziando una settimana, dieci giorni dall'inizio dei sintomi. I tre elementi caratteristici presenti all'elettromiografia e diagnostici quindi per botulismo infantile sono: potenziali d'azione di ridotta ampiezza in almeno due gruppi muscolari, facilitazione tetanica e post-tetanica definita da un'ampiezza di più del 120% della linea di fondo, facilitazione post-tetanica prolungata di più di 120 secondi e assenza di esaurimento post-tetanico.

Per la diagnosi differenziale si rimanda alla tabella 2 ed al paragrafo "clinica".

Terapia

Il trattamento prevede innanzitutto una terapia di supporto che consiste in ventilazione meccanica assistita e nutrizione parenterale. Tuttavia un grande passo avanti è stato fatto nell'ottobre 2003, quando la Food and Drug Administration ha approvato l'uso di Immunoglobuline umane (Baby-BIG) nel botulismo infantile. Diversi studi hanno riportato infatti una riduzione statisticamente significativa del periodo di ricovero ospedaliero, di ventilazione meccanica e di nutrizione parenterale. Anche se di solito i bambini affetti da botulismo sono apiretici, spesso il trattamento iniziale prevede l'uso di antibiotici. Tuttavia sarebbe da evitare la terapia con aminoglicosidi, poiché possono causare lisi del batterio e rilascio di tossina nell'intestino e potenziare quindi il blocco neuromuscolare.

L'ipotonia persistente può essere presente alla dimissione anche dopo un ricovero prolungato, ma solitamente il recupero è totale e rare sono le sequele. Il recupero avviene al contrario, con precedenza della funzione muscolare, quindi di quella autonoma. La funzionalità diaframmatica si ripristina prima di quella muscolare periferica. La prognosi è buona se non sopraggiungono complicanze.

Il botulismo infantile è stato annoverato anche tra le probabili cause di SIDS, tuttavia tale associazione rimane ancora controversa.

Conclusioni

Il sospetto di botulismo infantile deve essere preso in considerazione nel caso di lattante con stipsi da alcune settimane, ipotonico (floppy baby), apiretico,

con difficoltà ad alimentarsi e/o insufficienza respiratoria acuta.

È importante raccogliere sempre un'attenta anamnesi che comprenda tutti gli aspetti alimentari e di accadimento del neonato. Sebbene il miele non rappresenti il solo alimento responsabile del botulismo infantile, è parere univoco che debba essere allontanato

dall'alimentazione della prima infanzia; infatti tale limitazione alimentare non crea problemi di tipo nutrizionale ed è al contrario una metodica valida per prevenire l'incidenza di una tossinfezione che potrebbe avere conseguenze fatali. Per questo motivo le Linee Guida pediatriche potrebbero raccomandare di evitare l'utilizzo del miele nei bambini di età inferiore ad un anno.

Tabella 2
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Patologie in diagnosi differenziale	Esami diagnostici
Infezioni (sepsi, meningiti, encefaliti)	Screening infettivo: <ul style="list-style-type: none"> • VES e PCR • colture • sierologia
Avvelenamenti e intossicazioni (metalli pesanti, organofosforici, narcotici, anticolinergici, benzodiazepine)	Screening tossicologico su urina
Malattie metaboliche	Test diagnostici per malattie metaboliche: <ul style="list-style-type: none"> • curva red-ox • ammoniemia • amminoacidi sierici e urinari • acidi organici urinari • lattato nel liquor • acidi grassi a catena lunga plasmatici
Malattie neuromuscolari (poliomielite, atrofia muscolare spinale infantile, sindrome di Guillain Barrè, Miastenia Gravis congenita, distrofia muscolare e miopia congenita)	<ul style="list-style-type: none"> • enzimi muscolari • EMG e VCN • biopsia muscolare • analisi genetiche (quando possibile)
Malattie cromosomiche (Sindrome di Down, Sindrome di Prader Willi)	Indagini genetiche: <ul style="list-style-type: none"> • cariotipo • FISH • CGH array • PCR
Malformazioni cerebrali (lissencefalia, oloprosencefalia)	Neuroimaging (TC/RM)
Trauma cranico	Neuroimaging (TC/RM)
Patologie cerebro-vascolari (encefalopatia ipossico ischemica)	Neuroimaging (TC/RM)
Alterazioni metaboliche (disidratazione, ipoglicemia, anomalie elettrolitiche, insufficienza epatica, insufficienza renale, ipotiroidismo, disturbi dell'equilibrio acido-base)	<ul style="list-style-type: none"> • Emocromo con formula • Elettroliti (Na, Ca, Mg, Cl, K) • Glicemia • Indici di funzionalità epatica • Indici di funzionalità renale • Indici di funzionalità tiroidea • EGA

Bibliografia

Cox N, Randy H et al. Infant Botulism. American Family Physician., 2002 Apr 1; 65 (7).
Fox CK et al. Recent Advances in Infant Botulism. Pediatr. Neurol., 2005; 32: 149-154.
Therre H. Botulism in the European Union. Euro Surveill, 1999; 4: 2-7.
Aureli P, Franciosa G et al. Infant Botulism and honey in Europe: a commentary. Pediatr. Infect. Dis. J., 2002; 21: 866-868.
Tanzy MG, Gabay MP. Association between honey consumption and infant botulism. Pharmacotherapy, 2002; 22: 1479-1483.

David J. Honey: an avoidable risk factor for infant botulism. Pediatric basics, 1996; 76, Spring.
Arnon SS, Damus K et al. Infant botulism: epidemiology and relation to sudden infant death syndrome. Epidemiology Rev., 1981; 3: 45.
Fenicia L, Anniballi F et al. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2007; 26: 385-394.
Koepke R, Sobel J et al. Global occurrence of infant botulism, 1986-2006. Pediatrics, 2008; 122 (1): e73-82.
Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev., 2003 Oct; 25 (7): 457-76.
Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. Pediatrics, 1998 Dec; 102 (6): E69.

APPLICHIAMO LE REGOLE DELL'IGIENE DELLE MANI DELL'OMS NELLA PEDIATRIA OSPEDALIERA

Luciano Pinto

Presidente SIMEUP Campania, Past President SIPO

La promozione dell'igiene delle mani è una misura di primaria importanza per la prevenzione delle ICA (Infezioni Correlate all'Assistenza sanitaria e socio-sanitaria) e cioè delle infezioni acquisite in ospedale o in altri ambiti assistenziali (compresa l'assistenza ambulatoriale o domiciliare), correlate all'episodio assistenziale (cioè non clinicamente manifeste o in incubazione al momento dell'inizio dell'episodio assistenziale stesso), che interessano prevalentemente i pazienti, ma possono interessare anche il personale che li assiste.

Nel 2005 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nell'ambito del progetto Global Patient Safety Challenge (sfida globale per la sicurezza del paziente, GPSC), ha promosso la campagna "Cure pulite sono cure più sicure" (clean care is safer care), che aveva l'obiettivo di promuovere l'applicazione della "Linea Guida sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria (bozza avanzata)", messa a punto dall'OMS.

A questa iniziativa ha aderito anche il nostro Ministero della Salute, che ha lanciato nel 2006 la campagna "Cure pulite sono cure più sicure" (coordinata dall'Agenzia Sanitaria dell'Emilia-Romagna) per diffondere la Linea Guida dell'OMS sull'igiene delle mani, promuovere l'adesione alle misure raccomandate e ridurre mediante l'igiene delle mani le infezioni correlate all'assistenza. La campagna italiana è stata molto apprezzata per l'elevata qualità e la larga partecipazione, per cui il nostro Paese è stato scelto come "sito pilota" per l'Europa con una rete di Unità di Terapia Intensiva (UTI).

La campagna "Cure pulite sono cure più sicure" è stata sperimentata in 6 diverse regioni del mondo: l'esperienza raccolta è stata utilizzata per rivedere la "bozza avanzata" della "Linea Guida sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria" e nel maggio 2009 è stata pubblicata la versione finale, "WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care" (1), sviluppata con l'intento di modificare il comportamento dei singoli operatori sanitari per ottenere la loro adesione alle regole dell'igiene delle mani e migliorare la sicurezza del paziente.

L'adesione del personale sanitario alle procedure raccomandate per l'igiene delle mani è infatti tendenzialmente bassa, con tassi medi iniziali dal 5% all'89%, ed una media globale del 38,7%.

Diversi sono i fattori responsabili di questo problema, quali ad es. il livello professionale del personale sanitario (ad es. l'adesione è minore fra i medici rispetto agli infermieri), le caratteristiche del lavoro (più intensa è l'assistenza o maggiore il carico di lavoro, minore è il rispetto dell'igiene delle mani), l'esistenza di barriere percepite (l'irritazione cutanea causata dagli agenti utilizzati, l'inaccessibilità degli strumenti per l'igiene delle mani, l'interferenza con le relazioni umane tra operatori sanitari e pazienti, le esigenze dei pazienti percepite come prioritarie rispetto all'igiene del-

le mani, il fatto di indossare i guanti) (2), la presenza di fattori di rischio per una non-adesione (la mancata conoscenza delle Linee Guida sull'igiene delle mani, il mancato riconoscimento delle opportunità per l'igiene delle mani durante l'assistenza del paziente e la mancanza di consapevolezza del rischio di trasmissione crociata dei patogeni), ecc.

Per superare questi ostacoli ed aumentare l'adesione alle regole dell'igiene della mano, occorre una strategia in grado di garantire un'adeguata formazione degli operatori sulle Linee Guida ed il loro uso, e di favorire la trasformazione delle Linee Guida in uno strumento vivo, capace di influire sul raggiungimento del risultato.

Per facilitare l'applicazione nella pratica delle Linee Guida, gli esperti dell'OMS hanno così elaborato una strategia sull'igiene delle mani, che si fonda su 3 pilastri (Fig. 1):

- a. una strategia multimodale per l'attuazione dell'igiene delle mani, composta da 5 elementi essenziali,
- b. l'individuazione di 5 momenti del percorso assistenziale ("My five moments for hand hygiene") in cui deve essere applicata l'igiene delle mani,
- c. un programma di 5 fasi sequenziali per l'attuazione del nuovo modello assistenziale.

a. La strategia multimodale per l'attuazione dell'igiene delle mani, composta da 5 elementi essenziali:

1. Interventi organizzativi (cambiamenti di sistema), compresa la disponibilità al punto di assistenza di un prodotto alcolico per l'igiene delle mani e l'accesso continuativo ad acqua pulita, sapone e salviette monouso.
2. Formazione ed istruzione del personale sanitario sull'importanza dell'igiene delle mani, basata sull'approccio dei "5 momenti per l'igiene delle mani" e sulle procedure corrette per la frizione con una soluzione a base alcolica ed il lavaggio delle mani.
3. Monitoraggio delle pratiche di igiene delle mani & feedback.
4. "Reminders" nel luogo di lavoro (posters).
5. Promozione nelle istituzioni della cultura dell'igiene delle mani, con la partecipazione attiva del personale sanitario e dei dirigenti di alto livello.

b. Le 5 occasioni in cui applicare l'igiene delle mani nel corso del percorso assistenziale ("My five moments for hand hygiene") (3):

1. Prima di toccare il paziente: *effettua l'igiene delle mani prima di toccare un paziente mentre ti avvicini, per proteggerlo da germi patogeni presenti sulle tue mani.*
2. Prima di qualsiasi procedura di pulizia o di sterilizzazione: *effettua l'igiene delle mani immedia-*

tamente prima di qualsiasi manovra asettica, per proteggere il paziente da germi patogeni, inclusi quelli appartenenti al paziente stesso.

3. Dopo l'esposizione o il contatto con fluidi corporei: *effettua l'igiene delle mani immediatamente dopo esposizione ad un liquido biologico (e dopo aver rimosso i guanti), per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario da germi patogeni.*
4. Dopo aver toccato un paziente: *effettua l'igiene delle mani dopo aver toccato un paziente o la superficie nelle immediate vicinanze del paziente uscendo dalla stanza, per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario da germi patogeni.*
5. Dopo qualsiasi contatto con l'ambiente di degenza: *effettua l'igiene delle mani uscendo dalla stanza dopo aver toccato qualsiasi oggetto o mobile nelle immediate vicinanze di un paziente, anche in assenza di un contatto diretto con il paziente, per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario da germi patogeni.*

c. Il programma per l'attuazione del nuovo modello assistenziale, in 5 fasi sequenziali:

- Fase 1: Preparazione degli strumenti necessari (risorse, elaborazione del piano d'azione con individuazione dei responsabili, ecc.).
- Fase 2: Valutazione della situazione di base dell'igiene delle mani nell'istituzione della sua percezione e conoscenza, e delle infrastrutture disponibili.
- Fase 3: Attuazione del programma di miglioramento: è importante la disponibilità di un prodotto a base alcolica (per la frizione delle mani) presso il punto di assistenza, ed è fondamentale l'istruzione e la formazione del personale.
- Fase 4: Follow-up: viene valutata l'efficacia del programma in atto.
- Fase 5: Pianificazione e revisione del programma: si valutano i risultati raggiunti e si elabora un piano per i successivi 5 anni.

Appare chiara l'importanza del piano messo a punto nella fase 1, che guiderà le azioni nelle fasi successive: ogni fase del ciclo è infatti costruita sulle attività e sulle azioni che si sono svolte durante la fase precedente. Alla fine di ogni fase viene elaborata una lista di controllo per verificare che tutte le attività previste siano state completate prima di passare alla fase successiva.

L'elemento chiave ed altamente innovativo della strategia elaborata dagli esperti dell'OMS è rappresentato dai "My 5 Moments for Hand Hygiene", geniale nella sua semplicità, pratico e facile da ricordare, compatibile con la percezione esistente del rischio microbiologico, concepito specificamente per essere osservabile e provabile.

Lo stesso slogan che utilizza il numero 5 come le cinque dita della mano, aiuta ad identificarlo come un forte messaggio per la promozione dell'igiene delle mani.

Gli ideatori di questo modello di procedura sono partiti dal concetto che nel corso della sua attività, il personale sanitario tocca una serie di superfici e di oggetti, comprese la cute e le mucose del paziente, gli alimenti, i rifiuti, i fluidi corporei, come pure il proprio corpo. Ogni contatto comporta uno scambio bidirezionale di microrganismi tra le mani e l'oggetto/superficie toccata. Di conseguenza, la flora transitoria è in continua evoluzione, ed i microrganismi sono in grado di diffondersi in poche ore nell'ambiente e tra i pazienti (4).

A fini pratici, la zona in cui viene assistito un paziente può essere suddivisa in due aree geografiche virtuali: zona del paziente e zona dell'assistenza.

La "zona del paziente" contiene il paziente e tutto ciò che sta nelle sue immediate vicinanze, compresa la sua cute e le superfici inanimate che possono essere da lui toccate o che sono con lui in contatto fisico (compreso il letto, il comodino, le strumentazioni di supporto, le linee di infusione, ecc.): questa zona può essere rapidamente contaminata dalla flora del paziente, ma viene pulita fra un ricovero e l'altro.

La "zona dell'assistenza" contiene tutte le superfici al di fuori della zona del paziente, compresi gli al-

Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy, 2009

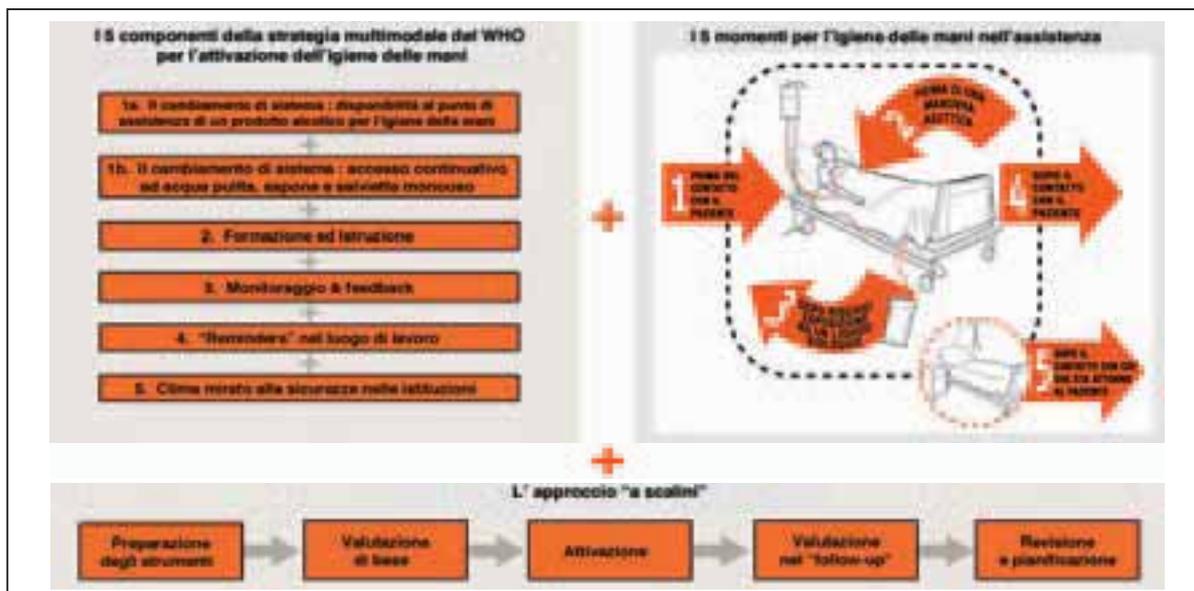


Figura 1. Il progetto dell'OMS per incrementare l'utilizzazione dell'igiene delle mani: strategia di attuazione multimediale + 5 momenti per l'igiene delle mani + approccio a fasi sequenziali.

tri pazienti e le altre attrezzature. Questa zona può essere contaminata da microrganismi che possono essere estranei e pericolosi per il paziente, potenzialmente multi resistenti.

Sulla base di questa premessa è stato pertanto delineato il percorso assistenziale virtuoso, "I 5 momenti per l'igiene delle mani", mediante il quale il personale sanitario addestrato a prevedere le occasioni di rischio infettivo a cui sono esposti sia il paziente che lui stesso, è in grado di prevenirle mediante una corretta e puntuale igiene delle mani.

Nel 2009, il WHO Patient Safety ha lanciato l'iniziativa "SAVE LIVES: Clean Your Hands", a cui al 30 agosto 2009 hanno già aderito 5.729 Ospedali di 122 Paesi: ha lo scopo di continuare a promuovere l'igiene delle mani, rinforzando l'approccio "My 5 Moments for Hand Hygiene", elemento chiave per proteggere il paziente, il personale di assistenza e lo stesso ambiente dalla diffusione di microrganismi patogeni, e ridurre le ICA.

È indispensabile che la pediatria ospedaliera faccia proprie queste linee guida ed i modelli di comportamento che propongono, introducendo le variazioni necessarie per affrontare alcuni problemi che sono specifici delle età pediatriche (5).

Per ottenere il controllo delle infezioni, non si può ricorrere infatti ad una semplice trasposizione delle raccomandazioni previste per l'adulto, ma bisogna adattare alle esigenze dell'assistenza pediatrica, tenendo anche conto della interrelazione fra il bambino ed i suoi familiari, e fra il bambino e l'ambiente in cui si viene a trovare.

Lo stesso percorso assistenziale previsto da "My 5 Moments for Hand Hygiene", è certamente diverso da quello dell'adulto.

Il più frequente tipo di accesso in Ospedale di un bambino e della sua famiglia avviene attraverso il Pronto Soccorso, molto spesso in urgenza. Le UO di Pediatria dotate di un PS proprio sono in Italia una minoranza (26% secondo un'indagine di R. Longhi, 2006): nella gran parte dei casi il bambino viene assistito in un ambiente molto spesso sovraffollato, in comune con gli altri degenti, dove si trovano a stretto contatto pazienti potenzialmente affetti da tipi diversi di infezioni trasmissibili.

La "zona del paziente" in un reparto di pediatria è sempre più estesa, in quanto comprende sia il bambino che la madre, mentre le stanze di degenza, a 2 o anche più letti, hanno un solo bagno; è possibile un contatto fra i bambini, diretto o mediato dalle madri, sia nella stanza di degenza che in altri ambienti: molti reparti di pediatria sono dotati di ludoteche fornite di giocattoli che, indipendentemente dal contatto fisico fra i bambini, possono diventare un mezzo per la trasmissione di microrganismi (6).

Non si può peraltro non tenere conto dell'eventuale accesso in ospedale di altri familiari, che a volte sostituiscono la madre durante alcune ore del giorno o della notte.

In alcuni periodi, ad esempio nel corso delle epidemie di virus da virus sinciziale respiratorio o da rotavirus, si verifica un sovraffollamento delle stanze di degenza, con utilizzo di barelle e sovraccarico di lavoro per il personale sanitario, che si trova a dovere accudire dei piccoli pazienti che, in molti casi, hanno un insufficiente o inesistente controllo dell'emissione di feci ed urine: il sovraccarico di lavoro di un personale che molto spes-

so è anche sottodimensionato, causa un incremento delle infezioni nosocomiali di origine virale (7).

In Italia questo è un problema reale, in quanto molti reparti di pediatria hanno una insufficiente dotazione di adeguate risorse umane e strutturali (8), aggravata in diverse Regioni dall'insufficiente disponibilità di risorse finanziarie, che negli ultimi tempi si è accentuata per la necessità di contenere i costi di gestione, attraverso Piani di rientro concordati con il Governo Centrale.

Di conseguenza, è frequente l'adozione di misure di contenimento delle spese, attraverso la riduzione delle voci che l'Amministrazione Ospedaliera considera di importanza secondaria.

È utile ricordare che l'OMS prevede al 1° posto dei 5 interventi fondamentali per promuovere la corretta igiene delle mani, la disponibilità al punto di assistenza di un prodotto alcolico per l'igiene delle mani, oltre all'accesso continuativo ad acqua, sapone e salviette monouso.

Il costo relativamente elevato di questi prodotti, unitamente ad una "attenzione non elevata" o ad una "non conoscenza" delle raccomandazioni per l'igiene delle mani, fino ad oggi ha invece impedito a molti reparti di pediatria di ottenere dalle loro Amministrazioni una dotazione di gel alcolici.

È possibile ed augurabile che i provvedimenti che le Regioni adotteranno per fronteggiare la pandemia da virus influenzale A-H1N1, prevedano non solo la fornitura di vaccini o antivirali, ma anche il sostegno delle misure di protezione personale (non farmacologiche) utili per ridurre il rischio di contrarre o trasmettere l'influenza umana (9) e, quindi, la promozione delle misure per l'igiene delle mani.

Sarebbe importante che dall'emanazione di provvedimenti adottati sulla spinta dell'urgenza e della emotività, si passi ad un'estesa applicazione delle raccomandazioni dell'OMS quale componente organica ed indispensabile del processo assistenziale, di particolare importanza per il bambino che, nelle prime epoche della sua vita, è caratterizzato da un'immaturità del sistema immunitario e da una carenza di difese nei confronti di agenti virali, quali il rotavirus ed il virus respiratorio sinciziale.

Bibliografia

1. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care - First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf
2. Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001; 7: 234-40.
3. Sax H et al. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *Journal of Hospital Infection*, 2007; 67: 9-21.
4. Duckro AN et al. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 302-7.
5. Posfay-Barbe KL, Zerr DM, Pittet D. Infection control in paediatrics. *Lancet Infect. Dis.*, 2008; 8: 19-31.
6. Merriman E, Corwin P, Ikram R. Toys are a potential source of cross-infection in general practitioners' waiting rooms. *Br. J. Gen. Pract.*, 2002; 52: 138-40.
7. Jacob Stegenga J et al. The role of nurse understaffing in nosocomial viral gastrointestinal infections on a general pediatrics ward. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2002; 23: 133-136.
8. "Principali criticità da affrontare per una più efficace assistenza sanitaria ai soggetti in età evolutiva: proposte della Società Italiana di Pediatria (SIP)". Documento del Consiglio Direttivo della SIP, luglio 2009.
9. Centro Europeo per il controllo delle malattie (ECDC). "Misure di protezione personale (non farmacologiche) utili per ridurre il rischio di contrarre o trasmettere l'influenza umana", 3 Maggio 2009.